

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Florian Holsboer

**Veränderungen des Lipoproteinprofils unter
kurzzeitiger Mirtazapineinnahme
bei gesunden Probanden**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina Lechner

aus
Graz/Österreich

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. L. Schaaf

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Bärbel Otto

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. S. Kloiber

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2013

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. EINLEITUNG	8
1.1. Depression.....	8
1.1.1. Historischer Kontext.....	8
1.1.2. Definition und Epidemiologie	9
1.1.3. Ätiopathogenese	11
1.1.4. Therapie.....	13
1.1.5. Metabolische und kardiovaskuläre Komorbiditäten	15
1.2. Antidepressiva	17
1.2.1. Historischer Kontext.....	18
1.2.2. Definition, Einteilung und Wirkmechanismus	18
1.2.3. Metabolische Wirkungen- und Nebenwirkungen	22
1.2.4. Metabolische Wirkungen bei Gesunden	24
1.3. Beschreibung des Prüfpräparats	25
1.3.1. Pharmakologische Eigenschaften von Mirtazapin.....	25
1.3.2. Pharmakokinetische Eigenschaften von Mirtazapin.....	26
1.3.3. Unerwünschte Nebenwirkungen von Mirtazapin	27
1.4. Lipidstoffwechselstörungen, KHK, metabolisches Syndrom und Antidepressiva	28
1.5. Fragestellung	31
2. MATERIAL UND METHODEN	32
2.1. Studiendesign.....	32
2.1.1. Endpunkte der Studie	32
2.1.2. Studientyp.....	32
2.1.3. Studienablauf.....	33
2.2. Behandlungsplan	35
2.2.1. Inhaber der Zulassung des Studienmedikaments.....	35
2.2.2. Beschreibung des Prüfpräparats	35
2.2.3. Dosierungsschema und Dauer der Behandlung.....	35
2.3. Probandenkollektiv	35
2.3.1. Stichprobenumfang	35
2.3.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	36
2.4. Erhobene Parameter	38
2.4.1. Lipoproteinprofil	38
2.4.2. Gewicht	39
2.4.3. Appetit.....	39
2.4.4. Sicherheitsparameter	40
2.5. Ethik	40
2.5.1. Einverständniserklärung	40

2.5.2. Ethikvotum	40
2.6. Statistik	41
2.6.1. Statistische Methoden.....	41
2.6.2. Vorgehen bei fehlenden Daten	42
3. ERGEBNISSE	43
3.1. Darstellung der Ergebnisse	43
3.1.1. Fettstoffwechsel und Mirtazapin	43
3.1.2. Körpergewicht und Mirtazapin.....	55
3.1.3. Appetit und Mirtazapin	57
3.2. Zusammenfassung der Ergebnisse	63
4. DISKUSSION	66
4.1. Metabolische Veränderungen unter Mirtazapin.....	66
4.2. Limitationen der Studie	74
5. ZUSAMMENFASSUNG	76
6. TABELLENANHANG	79
7. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	84
7.1. Abbildungen	84
7.2. Tabellen.....	85
8. LITERATURVERZEICHNIS	86
9. DANKSAGUNGEN.....	95
10. CURRICULUM VITAE.....	96
11. ERKLÄRUNG ZUR URHEBERSCHAFT	98

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	angiotensin converting enzyme
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
adverse life event	einschneidendes Lebensereignis, das eine Rolle bei der Depressionsauslösung im Sinne des Stress-Vulnerabilitäts-Modells spielt
BBB	Blut-Hirn-Schranke
BDNF	brain derived neurotrophic factor
BMI	body mass index
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CAD	coronary artery disease
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
CREB	cAMP response element-binding protein
CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon
DALY	disability adjusted life year
DDD	definierte Tagesdosis
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4 th Edition
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
GABA	γ -Amino-Buttersäure
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL	high density lipoprotein
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HYP	Hyperikum Extrakte
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IDL	intermediate density lipoprotein

IFN	Interferon
IL-6	Interleukin 6
LDL	low density lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MAOH	Monoaminoxidase-Hemmer
MDD	major depressive disorder
NaSSA	Noradrenerg/spezifisch serotonerges Antidepressivum
NDRI	Kombinierter selektiver Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
OGTT	Oraler Glukose-Toleranz-Test
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RIMA	Reversible Inhibitoren der Monoaminoxidase A
SNDR	Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
SNRI	Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SREBP	sterol regulatory element-binding protein
SSNRI	Kombinierter Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Tab.	Tabelle
TAG	Triglyzeride
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TPH-2	Tryptophan-Hydroxylase-2
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
VLDL	very low density lipoprotein
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. *Depression*

1.1.1. Historischer Kontext

Die Erstbeschreibung depressiver Zustände in überlieferten Quellen reicht zurück bis ins 5. Jahrhundert vor Christus. Dort tauchte im Rahmen der hippokratischen Einteilung der Krankheiten, basierend auf der antiken Humoralpathologie, erstmals der Begriff Melancholie auf. Melancholie, aus dem Griechischen übersetzt, bedeutet „schwarze Galle“ und bezeichnet einen mutlos-traurigen Geistes- oder Gemütszustand. Die Schlüsselursache des melancholischen Temperaments wurde im Rahmen der Viersäftelehre nach damaligem Verständnis im Überwiegen der schwarzen Galle über die drei anderen Körpersäfte Blut, Schleim und gelbe Galle vermutet [117]. Im späten Mittelalter wich unter dem dominanten Einfluss des Vatikans auf die Wissenschaft das somatische Verständnis melancholischer Zustände einem dämonologischen Erklärungsansatz [61]. Erst in der Neuzeit wurde dieses Erklärungsmodell depressiver Zustände wieder zugunsten eines neurobiologisch orientierten Krankheitsverständnisses verlassen. Der erste und gleichzeitig maßgeblich richtungsweisende Klassifikationsversuch melancholischer Gemütszustände erfolgte im Jahre 1913 durch Emil Kraepelin. Kraepelin subsumierte die verschiedenen Arten der Melancholie als „depressive Zustände“ und gliederte diese in das „manisch depressive Irresein“ ein [61]. Kraepelins Einheitskonzept manisch-depressiver Erkrankungen wurde jedoch 1966 von Angst und Perris durch zahlreiche genetische und klinische Untersuchungen an depressiven Patienten widerlegt. Die von Angst und Perris etablierte Einteilung in bipolare und unipolare Verlaufsformen depressiver Störungen konnte sich bis heute durchsetzen und ist auch Bestandteil moderner Klassifikationssysteme [61].

Mit Einführung der ICD-10 (1991) und DSM-IV (1996) wurde die Unterscheidung von „endogenen Psychosen“ und „Neurosen, Persönlichkeitsstörungen und andere nichtpsychische Störungen“ (ICD-9, DSM III, 1980) aufgehoben. Heute ist die Differenzierung zwischen endogener und neurotischer Depression dem rein deskriptiven Begriff der „depressiven Episode“ und der „dysthymen“ Störung“ gewichen [62].

1.1.2. Definition und Epidemiologie

Der Begriff „Depression“ leitet sich vom lateinischen Wort „deprimere“ ab, das soviel bedeutet wie „herunter-“, oder „niederdrücken“. Demnach beschrieb das Wort Depression in seiner ursprünglichen Bedeutung in der Psychiatrie lediglich eine sehr unspezifische Beeinträchtigung psychischer Funktionen [61].

Basierend auf modernen internationalen Klassifikationssystemen zählen depressive Erkrankungen heute nach ICD-10 zum breiten Spektrum affektiver Störungen und stellen gleichzeitig die quantitativ bedeutendste Störung dieser Gruppe dar. Die Symptomatik einer depressiven Episode wird in drei gestörten Funktionsbereichen beschrieben, im Einzelnen sind dies psychische, psychomotorische, sowie physische Symptome [62]. Als die drei Kernsymptome der Depression gelten eine gedrückte Stimmungslage, der Verlust von Freude und eine Verminderung des Antriebs. Darüber hinaus werden Nebensymptome wie Konzentrationsstörungen, Selbstzweifel, Schuldgefühle, pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, psychotische Symptome wie Verarmungswahn sowie somatische Symptome wie Schlafstörungen und Appetitminderung zur klinischen Diagnosestellung herangezogen. Die Anzahl der jeweils vorhandenen Haupt- und Nebensymptome ist für die Einteilung in klinische Schweregrade nach ICD-10 maßgeblich (siehe Abb. 1).

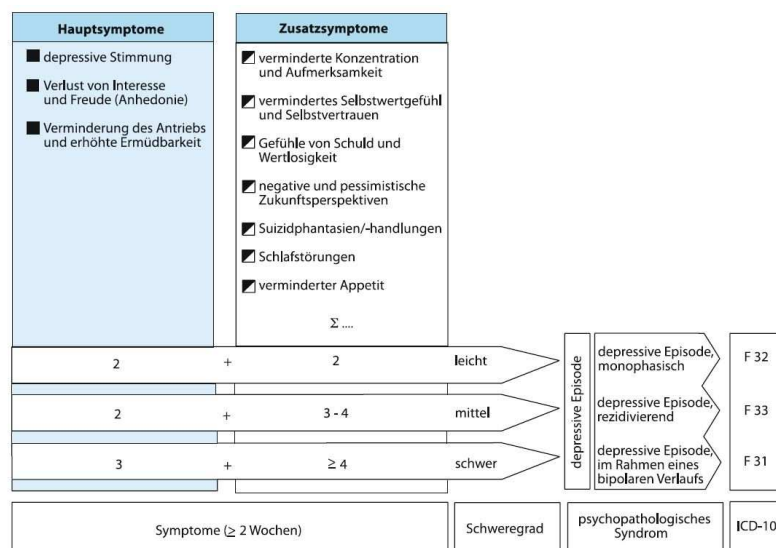


Abb. 1 Operationalisierte Diagnosestellung einer depressiven Episode nach ICD-10 [62]

Untersuchungen der World Health Organization (WHO) und Weltbank unterstreichen den herausragenden sozioökonomischen Stellenwert der unipolaren majoren Depression, indem sie diese Erkrankung auf den 4. Rang der 15 Hauptursachen für „disability adjusted life years“ (DALYs) einreihen, wobei zu beachten ist, dass die Prävalenz depressiver Zustände starken

geographischen Schwankungen unterliegt [110]. DALYs sind ein zentraler Indikator für die Summe der verlorenen Lebensjahre durch schwerwiegende Behinderung oder vorzeitigen Tod [75]. Die gesundheitsökonomische Relevanz der Depression nimmt weiter zu und epidemiologischen Hochrechnungen zufolge könnten depressive Erkrankungen bis 2020 auf den 2. Platz in der DALY-Statistik aufsteigen, nur angeführt von der ischämischen Herzerkrankung [75].

Verschiedene epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass depressive Erkrankungen in sozial weniger privilegierten Bevölkerungsschichten eine etwas höhere Prävalenz aufweisen. Hierbei scheinen insbesondere ein niedriges Einkommen, Arbeitslosigkeit sowie ein niedriger Ausbildungsstand mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer depressiven Störung verbunden zu sein [116]. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung fällt auf, dass Frauen von unipolaren depressiven Erkrankungen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer [51]. Nach dem deutschen Bundesgesundheitsurvey sind unipolare depressive Erkrankungen mit einer Lebenszeitprävalenz von 17.1 % (Frauen 23.3 %, Männer 11.1 %) und einer Punktprävalenz von 10.7 % behaftet [47]. Epidemiologische Studien zur majoren Depression schätzen die 1-Jahres-Prävalenz auf circa 5 % [85]. In der hausärztlichen Primärversorgung wird die durchschnittliche Depressionsprävalenz laut WHO auf 10.4 % taxiert [51].

Schätzungen zufolge wird jedoch nur jeder zweite ambulante Patient mit Depressionen einer adäquaten Therapie durch Spezialisten zugeführt, was die Notwendigkeit einer Sensibilisierung aller Ärzte für Symptome dieser Erkrankung noch weiter unterstreicht [2]. Depressive Erkrankungen verursachen nicht nur einen hohen subjektiven Leidensdruck, sondern haben auch hinsichtlich der dramatischen volkswirtschaftlichen Auswirkungen einen entscheidenden Stellenwert in unserer Gesellschaft [106]. Die hohe gesundheitsökonomische Bedeutung depressiver Erkrankungen resultiert vor allem durch indirekte Krankheitskosten im Sinne von Produktionsausfällen sowie Frühberentungen. In der Bundesrepublik Deutschland (BRD) zählen depressive Erkrankungen nicht nur zu den häufigsten Ursachen der Arbeitsunfähigkeit, auch ein Drittel der Frühberentungen erfolgen aufgrund depressiver Zustände. Laut statistischem Bundesamt belaufen sich die direkten Behandlungskosten für Depressionen jährlich auf 4 Milliarden Euro, die individuellen Krankheitskosten betragen pro Jahr circa 2500 Euro [100].

1.1.3. Ätiopathogenese

Bis zum aktuellen Zeitpunkt konnte die Ätiologie depressiver Erkrankungen noch nicht abschließend geklärt werden [5]. Man geht heute von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese depressiver Störungen im Sinne des Stress-Vulnerabilitäts-Modells (siehe Abb. 2) aus. Dieses Modell besagt, dass es auf dem Boden einer genetischen Prädisposition durch die Interaktion von biologischen-, psycho sozialen-, physikalischen- und Persönlichkeitsfaktoren zu einer gestörten zentralen Homöostase mit Veränderung der Genexpression und Störung der Neuroplastizität kommt [5, 62].

Obwohl die neurobiologischen Ursachen der Depression aufgrund der Komplexität des Gehirnstoffwechsels noch nicht abschließend geklärt werden konnten, basieren alle heute klinisch gebräuchlichen antidepressiven Wirkstoffe auf der Monoaminmangelhypothese sowie der Kortikosteroidrezeptorhypothese der Depression [6, 42].

Die Monoaminmangelhypothese der Depression basiert auf der Beobachtung, dass die medikamentöse Erhöhung der monoaminergen Neurotransmission im Gehirn zu einer Besserung depressiver Symptome führt [5]. Insbesondere der Mangel an Noradrenalin und Serotonin scheint hierbei eine wichtige Rolle zu spielen, jedoch scheint auch einem Dopamindefizit ein gewisser depressiogener Effekt zuzukommen [87]. Früher sah man die Ursache depressiver Störungen in einem isolierten Mangel einzelner Neurotransmitter. Mittlerweile existieren jedoch Hinweise, dass selbst bei initial selektiven Antidepressiva bis zur vollständigen Entfaltung ihres stimmungsaufhellenden Effekts die Rezeptorspezifität verloren geht [33, 42]. Deswegen ist es wahrscheinlich, dass immer eine gemeinsame Endstrecke aller Antidepressiva existiert, die letztendlich für die klinische Wirkung verantwortlich ist [73]. Man vermutet heute die Schlüsselursache depressiver Störungen eher in einer Dysbalance der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin [62, 96]. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass im Gegensatz zur akuten pharmakologischen Wirkung durch die oben beschriebenen Mechanismen die eigentliche antidepressive Wirkung erst mit einer Latenz von zwei bis sechs Wochen einsetzt [74]. Daher ist anzunehmen, dass der unmittelbaren Beeinflussung der Neurotransmission vielfältige, bis zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abschließend erforschte, intrazelluläre Adaptationsvorgänge mit Veränderung der Genexpression nachgeschaltet sind. Erst diese längerfristigen Anpassungsprozesse scheinen letztendlich für die stimmungsaufhellende Wirkung der antidepressiven Wirkstoffe verantwortlich zu sein [6].

Der Einfluss von Antidepressiva auf Signaltransduktionswege ist sehr komplex. Durch die Bindung monoaminerger Substanzen an Plasmamembranrezeptoren der postsynaptischen Membran wird eine Vielzahl von intrazellulären Signalkaskaden angestoßen. Hierbei scheint insbesondere die Erhöhung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) eine wichtige Bedeutung zu haben. Die cAMP-Erhöhung im Cytoplasma des postsynaptischen Neurons resultiert in der Phosphorylierung des cAMP response element-binding protein (CREB), das dadurch aktiviert wird. CREB, in seiner aktivierten Form, wirkt wiederum als Transkriptionsfaktor und reguliert im Zellkern unter anderem die Transkription von Genen, die mit der Entstehung depressiver Störungen assoziiert werden [42]. Als ein Beispiel für ein unter der Kontrolle von CREB stehendes Gen sei das für den brain derived neurotrophic factor (BDNF) kodierende Gen genannt. BDNF ist ein neurotropher Faktor und spielt vermutlich eine Schlüsselrolle in der Neubildung von Nervenzellen im Gyrus dentatus des Hippokampus [22]. Die Neuroplastizitätshypothese der Depression wird ferner dadurch unterstützt, dass in mehreren Studien bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung eine Verkleinerung des hippokampalen Volumens beobachtet wurde [29, 104].

Neben einer Aktivierung der CREB-Kaskade wird neuerdings auch die Aktivierung von Proteinen der Wnt- und β -Katenin-Familie mit einer verstärkten Neurogenese im Hippokampus des Erwachsenen in Verbindung gebracht [42, 64].

Eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse, siehe Abb. 2), die neben dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System das wichtigste physiologische Stressregulationssystem darstellt, ist einer der konsistentesten messbaren Befunde bei depressiven Störungen [44]. Basierend auf dieser Erkenntnis stellt die Kortikosteroidrezeptor-Hypothese neben der Monoaminmangelhypothese einen wichtigen Erklärungsansatz der Entstehung depressiver Störungen dar [42]. Die Kortikosteroidrezeptor-Hypothese besagt, dass Funktionsveränderungen von Kortikosteroidrezeptoren Regulationsstörungen der Freisetzung von Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) im zentralen Nervensystem (ZNS) hervorrufen [44]. Neben der dadurch induzierten erhöhten CRH-Freisetzung dürfte es darüber hinaus auch zu einer Dysregulation des negativen Feedbackmechanismus durch Kortisol kommen. Diese fehlende Unterdrückbarkeit der Kortisolfreisetzung wird klinisch durch den kombinierten Dexamethason/CRH-Test gemessen [46]. Ungefähr 40-70 % aller depressiven Patienten weisen hierbei eine pathologische ACTH- und Kortisolantwort auf [62]. Eine überschießende CRH-Freisetzung ruft im Tiermodell depressive Symptome wie erhöhte Ängstlichkeit, psychomotorische Auffälligkeiten, kognitive Einschränkungen, Schlafstörungen, vegetative Störungen und verminderte

Nahrungsaufnahme hervor [44]. Hierbei wurde beobachtet, dass Stress im Tiermodell wiederum eine erhöhte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 hervorruft. IL-6 forciert im Sinne eines Circulus vitiosus die Freisetzung von CRH, ACTH und Kortisol noch weiter und verstärkt somit die HPA-Achsen-Hyperaktivität [44]. Die Kortikosteroidrezeptorhypothese wird ferner gestützt durch die klinische Beobachtung, dass sich im Liquor cerebrospinalis depressiver Patienten eine erhöhte CRH-Konzentration findet [44]. Eine Antidepressivatherapie wiederum führt zu einer Normalisierung der Stresshormonachse, wobei diese in signifikantem Ausmaß der klinischen Besserung der depressiven Symptomatik vorausgeht [46].

Da auch BDNF, ähnlich wie CRH, unter der Kontrolle von Kortikosteroidrezeptoren steht, ergeben sich zwischen der Neuroplastizitätshypothese, der Monoaminmangelhypothese, sowie der Glukokortikosteroidrezeptorhypothese der Depressionsentstehung keine Widersprüche [42].

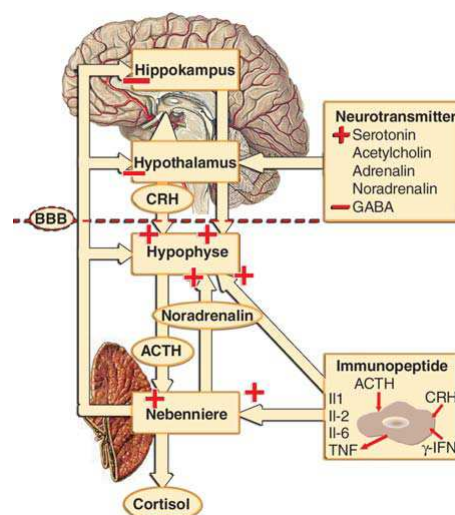


Abb. 2 Schematisierte Regelkreise der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse [5]

1.1.4. Therapie

Grundsätzlich wird nach aktuellen Leitlinien eine interdisziplinäre Therapie der Depression im Rahmen eines individuell auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmten Gesamtbehandlungsplans empfohlen. Insgesamt zeigt sich jedoch, dass besonders bei schwereren Formen der Depression eine medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva unumgänglich ist. Auch verstärkt sich mit zunehmendem Schweregrad die Überlegenheit von Antidepressiva gegenüber der Psychotherapie sowie gegenüber Plazebo [6]. Unabhängig vom Schweregrad der Depression zeigen sich Ansprechraten von 50-75 % auf Antidepressiva.

Demgegenüber sind die Ansprechraten auf Plazebo zu stellen, die mit 30-40 % deutlich geringer ausfallen [1, 42]. Nach aktuellen Empfehlungen gliedert sich die medikamentöse Behandlung der Depression in drei Phasen (siehe Abb. 3).

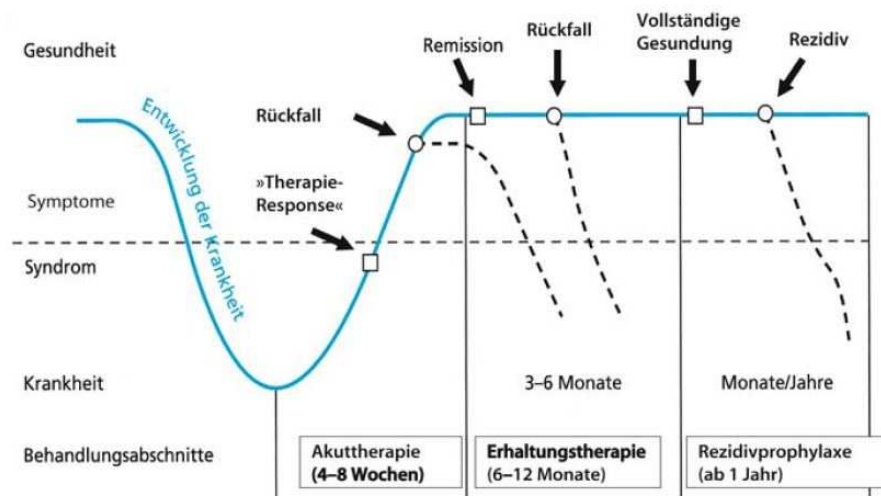


Abb. 3 Behandlungsphasen der Depression [42]

Zuerst erfolgt eine vier- bis achtwöchige Akuttherapie bis zum Erreichen der klinischen Remission [62]. Die Auswahl des Präparats sollte hierbei auf individueller Basis unter Berücksichtigung des Komorbiditätsspektrums sowie der erwarteten Nebenwirkungen in Rücksprache mit dem Patienten erfolgen [62].

Daran schließt sich eine bis zu einem Jahr andauernde Erhaltungstherapie bis zur vollständigen Gesundung an. In der Regel wird die Behandlung mit demselben Medikament, mit dem auch die Remission erreicht wurde, fortgeführt [62]. Epidemiologische Studien zeigen, dass sich durch das Absetzen der Medikation nach der akuten Behandlungsphase ein signifikant höheres Rückfallsrisiko innerhalb von 6 Monaten ergibt. Demgegenüber halbiert sich das Rezidivrisiko bei Fortführung der antidepressiven Medikation um die Hälfte [32]. Da sich mit jeder depressiven Episode das Risiko für das Auftreten weiterer depressiver Phasen erhöht [42], sollte bei Vorliegen mehrerer Rückfälle eine langjährige Rezidivprophylaxe erfolgen [52]. In Abwägung des individuellen Risikos scheint es in Einzelfällen sogar indiziert, eine lebenslange Therapie einzuleiten [42].

Da die langjährige Einnahme von Psychopharmaka zum Teil mit vielen unerwünschten Nebenwirkungen behaftet ist (s. Kapitel 1.2.2 und 1.2.3), erfordert die Langzeitbehandlung mit Antidepressiva in jedem Fall eine sorgfältige und regelmäßige klinische Überwachung sowie eine kontinuierliche Auseinandersetzung mit potenziellen Nebenwirkungen [42].

1.1.5. Metabolische und kardiovaskuläre Komorbiditäten

Depressive Störungen gehen oftmals mit tief greifenden Veränderungen endokriner und immunologischer Regulationssysteme einher. Daraus ergibt sich vermutlich auch die häufige Assoziation zu metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen [7, 20, 55].

Zum einen leidet jeder fünfte Patient mit neu diagnostizierter koronarer Herzkrankheit (KHK) unter einer majoren Depression [54], zum anderen stellen depressive Erkrankungen einen eigenen Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK dar (Hazard Ratio 1.66, 95 % Konfidenzintervall 1.24-2.24) [76]. Auch das Auftreten sowie die Prognose des Myokardinfarktes weisen eine starke Assoziation zu depressiven Erkrankungen auf. Bei jedem fünften Patienten mit Myokardinfarkt liegt eine depressive Störung vor und das Mortalitätsrisiko in den ersten 6 Monaten nach einem Myokardinfarkt ist bei Vorliegen einer depressiven Störung viermal höher als bei Kontrollen [23].

Depressive Patienten haben einerseits ein erhöhtes Risiko eine Insulinresistenz [115], Adipositas [37] und damit ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, andererseits tragen Patienten mit metabolischem Syndrom ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einer Depression [55]. Das Vorliegen einer depressiven Erkrankung resultiert in einer Risikoerhöhung um 63 % für eine Neuerkrankung an einem Typ II Diabetes mellitus [34]. Das Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus wiederum verdoppelt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer depressiven Erkrankung [1]. Auch ein positiver Zusammenhang zwischen einem erhöhten Body Mass Index (BMI) und dem aktuellen Risiko, an einer depressiven Erkrankung zu leiden, ist mittlerweile gut belegt. Ein BMI ≥ 30 geht dabei mit einem signifikant höheren Risiko (Odds Ratio 1.82, 95 % Konfidenzintervall 1.01-3.3) einher, an einer depressiven Störung zu leiden als ein BMI zwischen 18.5-24.9 [80].

Das Vorliegen einer depressiven Störung ist somit ein wesentlicher prognostischer Faktor für Patienten mit kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen, aggraviert die Prognose ihrer Grunderkrankung erheblich und erhöht in signifikantem Ausmaß die Mortalität [28, 62].

Es existieren verschiedene Erklärungsansätze für die häufig beobachtete Koexistenz von depressiven, kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen. Diese Theorien führen die Assoziation zwischen der Depression und kardiovaskulären Erkrankungen im Wesentlichen auf vegetative, immunologische, neuroendokrine und Verhaltenskonsequenzen der Depression zurück [54]. Auch sogenannte common pathways der Entstehung von depressiven

und metabolischen sowie kardiovaskulären Erkrankungen werden aktuell diskutiert. Hierbei spielen primär Genvarianten, die die serotonerge Neurotransmission (TPH2-Gen) beeinflussen [55], inflammatorische Prozesse regulieren [67] und in das Renin Angiotensin Aldosteron System (ACE-Gen) eingreifen [5], eine Rolle. Auf vegetativer Ebene begünstigen Depressionen vermutlich über einen gesteigerten Sympathikotonus mit konsekutivem Anstieg des Blutdrucks, des Pulses und der kardialen Inotropie die Entstehung einer KHK [62]. Bei Patienten mit Depression und KHK fielen in einer Studie im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine signifikant höhere Herzfrequenz sowie eine niedrigere Herzfrequenzvariabilität im Sinne einer autonomen kardiovaskulären Dysregulation auf [16]. Eine erniedrigte HRV beschleunigt das Fortschreiten der Arteriosklerose und erhöht das Risiko für myokardiale Ischämien sowie ventrikuläre Arrhythmien [90]. Auch wurde das Vorliegen depressiver Symptome mit einer schnelleren Progression der Intima-Media-Dicke (IMT) der Karotiden in Zusammenhang gebracht. Die IMT dient dem Abschätzen des Ausmaßes der Arteriosklerose der Blutgefäße [90]. Der depressionsbedingten Dysbalance des autonomen Nervensystems werden ferner entzündungsstimulierende Komponenten zugeschrieben. Während ein überwiegender Vagotonus eher entzündungshemmend wirkt, bewirkt der im Rahmen der Depression erhöhte Sympathikotonus eine vermehrte Produktion von Entzündungsmediatoren und Zytokinen. Dies wurde mit einem negativen Einfluss auf den Lipidmetabolismus und die Plättchenaggregation in Zusammenhang gebracht und könnte daher einen schlechten Einfluss auf das Fortschreiten der Arteriosklerose haben [90]. Die im Rahmen depressiver Erkrankungen erhöhten proinflammatorischen Zytokine wie Interleukin 6 (IL-6), IL-1 und Tumornekrosefaktor- α sind ein weiterer Erklärungsansatz für die Assoziation der Depression zum metabolischen Syndrom. Insbesondere IL-6, das als Antwort auf physischen sowie psychischen Stress in erhöhtem Maße produziert wird, übt einen stark stimulierenden Einfluss auf die HPA-Achse aus und bewirkt in der Hypophyse eine erhöhte ACTH-Freisetzung sowie in der Nebennierenrinde eine gesteigerte Kortisolproduktion (siehe auch Abb. 2, Seite 12) [118]. Der daraus resultierende erhöhte Kortisolspiegel ist als metabolisches Korrelat einer übermäßigen Stressantwort des Organismus zu sehen [56] und bei Patienten mit depressiven Störungen ist das basale Kortisol im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht. Damit verbunden sind ein schlechteres Lipoproteinprofil sowie erhöhte Blutdruckwerte [112, 118].

Eine wichtige Hypothese zur Erklärung der erhöhten Inzidenz von metabolischen Erkrankungen bei psychisch kranken Patienten beinhaltet das metabolische

Nebenwirkungsprofil von Psychopharmaka. Dieser Theorie zufolge verursachen die medikamentösen Nebenwirkungen einer Antidepressivatherapie eine Gewichtszunahme sowie Zucker- und Lipidstoffwechselstörungen. Erst auf dem Boden dieses pharmakainduzierten metabolischen Syndroms resultieren dann die kardiovaskulären und metabolischen Begleiterkrankungen [50]. Basierend auf Daten der Framingham Heart Study wurde der Effekt einer medikamenteninduzierten Gewichtszunahme infolge einer antipsychotischen Behandlung auf Gesundheit und Mortalität untersucht. Trotz der hohen Suizidraten bei schizophrenen Patienten sind nur 20 % der Todesfälle auf eine unnatürliche Todesursache zurückzuführen. Die zusätzlichen Todesfälle sind nur zu 40 % unnatürlicher Ursache, die restlichen 60 % der erhöhten Sterblichkeit könnten sich potentiell aus der pharmakainduzierten Gewichtszunahme mit den damit verbundenen klinischen Konsequenzen ergeben [36]. So traten bei schizophrenen Patienten mit einer Gewichtszunahme um 12.5 kg 2335 zusätzliche Fälle von Diabetes mellitus Typ II, 9456 Fälle von Bluthochdruck und 662 zusätzliche Todesfälle innerhalb von 10 Jahren auf [26]. Bezüglich der Exzess-Mortalität durch metabolische Nebenwirkungen von Antidepressiva liegen jedoch keine vergleichbaren epidemiologischen Studien vor. Aufgrund der zunehmenden Häufigkeit von depressiven Störungen einerseits und kardiovaskulären sowie metabolischen Erkrankungen andererseits, [70] ist die Beeinflussung des kardiovaskulären Risikoprofils durch Antidepressiva jedoch von essenzieller Wichtigkeit [7].

1.2. Antidepressiva

Obwohl die Therapie depressiver Störungen immer im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans erfolgen sollte, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) bei schwerer Depression als Therapie der ersten Wahl die Pharmakotherapie mit Antidepressiva [28].

Psychopharmaka haben laut DGPPN einen Umsatzanteil von 7.5 % des gesamten Arzneimittelumsatzes der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und liegen damit auf Rang 2 der am häufigsten verordneten Arzneimittelgruppen [28]. Auffallend ist hierbei, dass im Gegensatz zur rückläufigen Tendenz der Verordnung von Neuroleptika und Tranquillantien die Anzahl der Gesamtverordnungen von Antidepressiva, gemessen in definierten Tagesdosen (DDD), stetig zunimmt [65].

1.2.1. Historischer Kontext

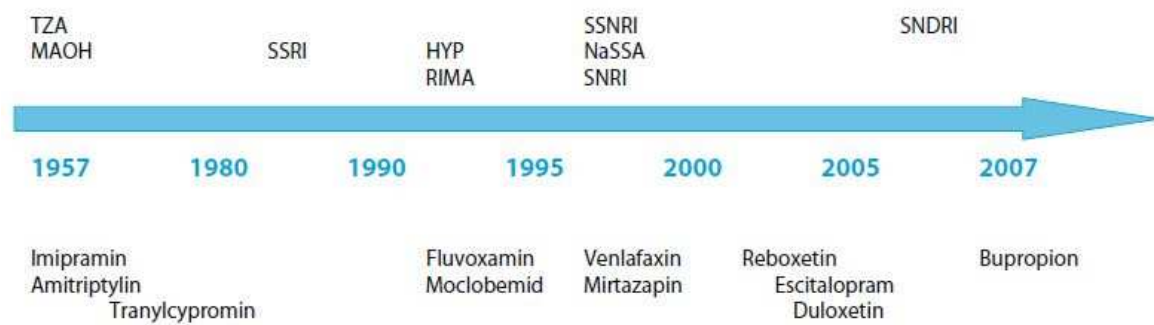


Abb. 4 Zeitliche Entwicklung der Antidepressiva [52]

Die Entdeckung von Antidepressiva war eine der bahnbrechendsten Erkenntnisse der Medizin und hat die Therapieoptionen der Behandlung depressiver Erkrankungen maßgeblich verbessert. Davor waren die Möglichkeiten der Depressionsbehandlung auf die Elektrokonvulsionstherapie limitiert.

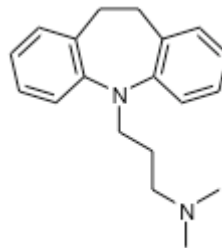
Die Entdeckung von Imipramin, dem ersten pharmakologischen Wirkstoff zur Behandlung depressiver Erkrankungen, erfolgte 1957 durch den Schweizer Psychiater Dr. Kuhn [19]. Imipramin hat eine trizyklische Struktur und bildet damit die Grundstruktur der so genannten trizyklischen Antidepressiva (TZA), die bis zur Einführung der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI's) in den 1980er Jahren neben den MAO-Hemmern die einzigen medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der mittelschweren und schweren Depression darstellten. Aufgrund des erheblichen biomedizinischen Fortschritts der letzten zwei Jahrzehnte ergab sich eine sehr rasche Weiterentwicklung der Antidepressiva mit kontinuierlicher Einführung neuerer, spezifischerer und nebenwirkungsärmerer Wirkstoffe [52, 74].

1.2.2. Definition, Einteilung und Wirkmechanismus

Antidepressiva sind eine, sowohl hinsichtlich ihrer chemischen Struktur als auch hinsichtlich ihres pharmakologischen Wirkprofils, sehr heterogene Gruppe von Medikamenten.

Hauptindikationsgebiete für Antidepressiva sind vor allem Störungen der Stimmung, des Antriebs und des Verhaltens [42]. Die Behandlung der Depression beinhaltet also nur einen kleinen Teil des sehr breiten Indikationsspektrums von Antidepressiva, das sich mittlerweile bis hin zur routinemäßigen Anwendung in der adjuvanten Schmerztherapie erstreckt [6].

Früher wurden Antidepressiva nach ihrer chemischen Grundstruktur in Gruppen zusammengefasst. Die chemische Struktur von Imipramin, dem ersten TZA (siehe Abb. 5), basiert chemisch auf einer heterozyklischen Ringstruktur mit einer charakteristischen Anordnung von 3 anellierten Ringen. Alle weiteren im Verlauf entwickelten trizyklischen Antidepressiva unterscheiden sich nur durch geringfügige chemische Modifikationen an dieser Grundstruktur oder deren Seitenkette.

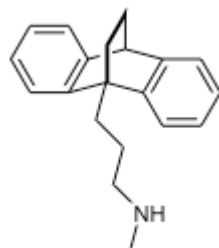


Imipramin

Abb. 5 Chemische Struktur von Imipramin

Quelle: <http://www.pharmawiki.ch>

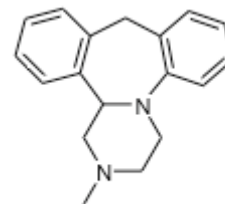
Strukturchemisch den TZA ähnlich aufgebaut sind die tetrazyklischen Antidepressiva Maprotilin und Mianserin (siehe Abb. 6/7).



Maprotilin

Abb. 6 Chemische Struktur von Maprotilin

Quelle: <http://www.pharmawiki.ch>



Mianserin

Abb. 7 Chemische Struktur von Mianserin

Quelle: <http://www.pharmawiki.ch>

Beide Substanzklassen üben, ähnlich den TZA, eine sehr unspezifische Wirkung auf verschiedene Neurotransmittersysteme des ZNS aus. Durch diese unselektive Beeinflussung verschiedener Rezeptoren sind tri-, und tetrazyklischen Antidepressiva mit einem sehr breiten, ungünstigen und oftmals therapielimitierenden Nebenwirkungsspektrum behaftet [6]. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen beinhalten Sedierung und Gewichtszunahme (vermittelt durch histaminerge H_1 -Rezeptoren), Schwindel, Benommenheit und Reflextachykardie (α_1 -adrenerge Rezeptoren), Libidoverlust (dopaminerge Rezeptoren) sowie Mundtrockenheit, Sehstörungen und Obstipation (muskarinerge Acetylcholinrezeptoren) [42]. Neuere Antidepressiva haben durch ihre selektivere Beeinflussung bestimmter Neurotransmitter-

systeme in der Regel ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum und geringeres Interaktionspotential als die klassischen Trizyklika. Sie sind deswegen vor allem bei älteren Patienten mit kardiovaskulären, metabolischen sowie neurologischen Komorbiditäten den Trizyklika vorzuziehen [42]. Ein weiterer Vorteil ist die erheblich geringere Toxizität der neueren Substanzen. Dadurch ergibt sich bei einer Medikamentenüberdosierung in suizidaler Absicht eine geringere Wahrscheinlichkeit des letalen Ausgangs [42].

Das noradrenerg- und spezifisch serotonerg wirkende Mirtazapin basiert strukturell wie Mianserin ebenfalls auf einer tetrazyklischen Grundstruktur (siehe Vergleich in Abb. 8), hebt sich jedoch von den anderen tri- und tetrazyklischen Antidepressiva durch seine spezifischere Beeinflussung des Neurotransmittersystems ab [6]. Nach der neueren Einteilung zählt Mirtazapin neben Venlafaxin und Milnacipran zu den Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus. Dual wirkende Antidepressiva beeinflussen im Gegensatz zu SSRI's mindestens zwei Neurotransmitterachsen. Ihre Entwicklung wurde durch die Entdeckung, dass TZA durch die Beeinflussung mehrerer Transmittersysteme bei schweren Depressionen einen leichten Wirksamkeitsvorteil gegenüber SSRI's haben [42], angestoßen. Die Idee war, durch die Beeinflussung mehrerer Transmittersysteme eine verbesserte klinische Wirkung im Vergleich zu SSRI's zu erzielen ohne dabei die oftmals therapielimitierenden Nebenwirkungen der unspezifischen TZA in Kauf nehmen zu müssen [35]. Die Studienlage in Bezug auf den Wirksamkeitsvorteil dualer Antidepressiva im Vergleich zu SSRI's ist jedoch sehr inhomogen [82].



Abb. 8 Chemische Struktur von Mirtazapin im Vergleich zu Mianserin

Quelle: <http://www.pharmawiki.ch>

Mit der Einführung neuerer Antidepressiva in den 1980er Jahren änderte sich auch deren Einteilung. Analog ihres spezifischeren Wirkungsprofils selektiv auf einzelne Rezeptorklassen werden die neuen Antidepressiva nicht mehr nach ihrer chemischen Struktur sondern nach ihrem Hauptwirkmechanismus im zentralen Nervensystem (ZNS) eingeteilt. Diese neue Einteilung hat unter anderem den Vorteil, dass sie einen besseren Rückschluss auf die pharmakologische Wirkung der verschiedenen Wirkstoffe zulässt. Die heute im klinischen Gebrauch gängigen Präparate lassen sich zu folgenden Gruppen zusammenfassen:

- Trizyklische Antidepressiva (TZA)
 - z.B. Imipramin, Amitryptilin, Clomipramin, Doxepin, Trimipramin, Opipramol, Mirtazapin (tetrazyklisch), Mianserin (tetrazyklisch)
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
 - z.B. Fluvoxamin, Fluoxetin, Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Paroxetin
- Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)
 - z.B. Reboxetin, Viloxazin
- Kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)
 - z.B. Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran
- Kombinierte selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI)
 - z.B. Bupropion
- Noradrenerg/spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA)
 - z.B. Mirtazapin
- Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH)
 - z.B. Moclobemid (reversible MAO-Hemmung), Tranylcypromin (irreversible MAO-Hemmung)
- Melatonin-Rezeptor Agonisten
 - z.B. Agomelatin

Die meisten Antidepressiva (TZA, SSRI, SNRI, SSNRI und NDRI) entfalten ihre Wirkung durch eine Hemmung der Wiederaufnahme des aus der präsynaptischen Nervenendigung freigesetzten Neurotransmitters. Je nach Spezifität des Wirkstoffes ergibt sich dabei eine mehr oder weniger selektive Beeinflussung verschiedener Transmittersysteme. Durch den Mechanismus der Wiederaufnahmehemmung ergibt sich im synaptischen Spalt eine höhere Monoaminkonzentration, sodass mehr Neurotransmitter an die postsynaptische Membran binden können und das ins Zellinnere fortgeleitete Signal stärker ausfällt [42]. Derselbe Effekt der Konzentrationserhöhung von Monoaminen in der Synapse ergibt sich ferner durch medikamentöse Hemmung von neurotransmitterabbauenden Enzymen (MAO-Hemmer) sowie durch indirekte Verstärkungsmechanismen spezifischer Neurotransmittersysteme (siehe pharmakologisches Wirkprofil von Mirtazapin in Kapitel 1.3.1). Seit 1. April 2011 steht der Melatonin-Rezeptor-Agonist Agomelatin, ein Antidepressivum mit einem grundsätzlich anderen Wirkprofil als alle bisher zur Behandlung der Depression zugelassenen Medikamente zur Verfügung. Agomelatin ist ein chemisches Derivat des Hormons Melatonin. Im Vergleich zu Melatonin hat es jedoch den Vorteil einer wesentlich längeren Plasmahalbwertszeit.

Agomelatin hat neben seiner antagonistischen Wirkung auf 5-HT_{2c}-Rezeptoren auch eine agonistische Wirkung an den Melatoninrezeptoren MT₁- und MT₂ im Hypothalamus. Melatonin ist wesentlich an der Steuerung der zirkadianen Rhythmik beteiligt und sein Derivat Agomelatin soll als Synchronisator des im Rahmen der Depression gestörten Tag-Nacht-Rhythmus fungieren [42].

1.2.3. Metabolische Wirkungen- und Nebenwirkungen

Insbesondere Veränderungen der Appetitregulation und des Körpergewichts [59, 77] treten als sehr häufige Nebenwirkungen im Rahmen einer antidepressiven Therapie auf. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen beinhalten Lipidstoffwechselstörungen [68] sowie Glukosetoleranzstörungen [25]. In Zusammenschau mit der arzneimittelinduzierten Gewichtszunahme resultiert daraus oftmals ein pharmakainduziertes metabolisches Syndrom [40].

Gewichtsveränderungen verschlechtern nicht nur maßgeblich die Patientencompliance und damit die Remissionsrate [97]. Eine relevante Gewichtszunahme im Rahmen der Psychopharmakotherapie zieht auch erhebliche metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität nach sich [113]. Bereits eine mittelschwere Adipositas mit einem BMI von 30-35 verdoppelt die Mortalität, verglichen mit einem normalen BMI von 19-25 [21].

Generell werden drei Hypothesen für die Erklärung von Gewichtsschwankungen bei psychiatrischen Erkrankungen herangezogen (siehe Abb. 9). Neben krankheits- und besserungsbezogenen Einflussfaktoren auf das Körpergewicht ist in den letzten Jahren hierbei insbesondere die Rolle von Psychopharmaka bei der Gewichtsregulation ins Zentrum des Interesses gerückt.

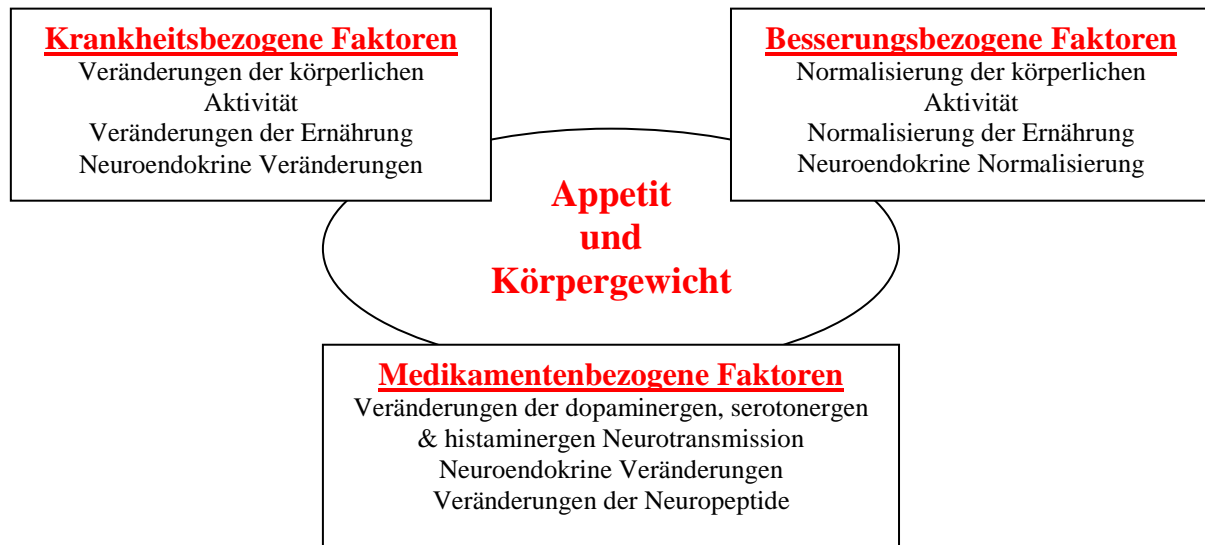


Abb. 9 Einflussfaktoren auf das Körpergewicht bei psychiatrischen Erkrankungen [119]

Durch den Einfluss von Antidepressiva auf die monoaminerge Transmission im Gehirn ergeben sich quantitative sowie qualitative Veränderungen verschiedener Neurotransmitter, die unter anderem auch eine zentrale Rolle in der Appetitregulation haben. Beispielsweise wird die Blockade von Histamin- und Serotoninrezeptoren für den appetitsteigernden Effekt von Antidepressiva verantwortlich gemacht [119]. Weitere Erklärungsansätze hinsichtlich der pharmakaninduzierten Veränderung der zentralen Appetitregulation beinhalten eine Resistenz gegen das Sättigungshormon Leptin sowie eine Aktivierung des TNF- α -Zytokinsystems [58]. In Bezug auf eine Gewichtsveränderung bestehen jedoch erhebliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Antidepressivaklassen. Während unter Mirtazapin und den meisten TZA, insbesondere unter Amitriptylin [111], tendenziell eine Gewichtszunahme beobachtet wird, verhalten sich die meisten neueren Antidepressiva in Bezug auf das Gewicht neutral. Unter einer Therapie mit SSRI's wird sogar eher tendenziell eine Gewichtsabnahme beschrieben [119]. Insgesamt sind die Studienergebnisse zum Gewichtsverlauf unter der Einnahme von Antidepressiva jedoch sehr inhomogen [24].

Abhängig von der Selektivität und damit einhergehend dem Spektrum der unerwünschten Nebenwirkungen von Antidepressiva beträgt die Abbruchrate in den ersten 3 Monaten der Therapie bis zu 68 %. [31]. Als die häufigsten Ursachen für das selbstständige Absetzen der Medikation sollen neben sexuellen Funktionsstörungen hauptsächlich eine Gewichtszunahme sowie eine starke Sedierung genannt werden [6]. Jeder dritte bis vierte Patient gibt als Grund für das eigenständige Absetzen der Medikation eine für ihn persönlich intolerable Gewichtszunahme an [21]. Da für eine erfolgreiche antidepressive Behandlung jedoch oft eine Langzeitbehandlung notwendig wird, ist eine schlechte Compliance des Patienten infolge

unerwünschter Arzneimittelwirkungen ein großes Problem, das dem Erreichen einer Remission oft im Wege steht. Die sorgfältige, dem Individuum angepasste Auswahl eines Antidepressivums ist somit für die Compliance und dem damit einhergehenden Therapieerfolg einer antidepressiven Behandlung von essenzieller Bedeutung [98]. Da depressive Störungen zudem einen eigenen Risikofaktor für kardiovaskuläre [5] und metabolische [55] Erkrankungen darstellen, sollte trotz der häufigen Nebenwirkungen einer Psychopharmakotherapie immer die Remission der depressiven Störung als primäres Ziel im Vordergrund stehen. Auch gibt es Hinweise, dass eine erfolgreiche Pharmakotherapie der depressiven Erkrankung das kardiovaskuläre Risikoprofil sogar verbessert [45]. Obwohl die Auswahl des Medikaments immer unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs erfolgt, ist leider bis zum aktuellen Zeitpunkt keine zuverlässige Vorhersage des Therapieerfolgs einer bestimmten pharmakologischen Behandlung möglich [6]. Die initialen Ansprechraten auf Antidepressiva sind daher oft sehr unbefriedigend und es werden häufige Therapiewechsel erforderlich, bis es letztendlich zum Ansprechen des Patienten auf ein Präparat kommt. In Anbetracht dieses Problems ist der Forschungszweig der personalisierten Medizin entstanden. Die personalisierte Medizin hat sich als Ziel gesetzt, Biomarker zu identifizieren, die ein Therapieansprechen auf ein bestimmtes Medikament voraussagen können. In Zukunft soll also, unter Einbeziehung von klinischen, molekularbiologischen und genetischen Untersuchungen für jeden einzelnen Patienten vor Therapiebeginn ein für ihn maßgeschneidertes Medikament gefunden werden [43]. Dies könnte die gesamte Therapie depressiver Störungen revolutionieren und einen positiven Einfluss auf die Compliance haben.

1.2.4. Metabolische Wirkungen bei Gesunden

Bis zum aktuellen Zeitpunkt existiert nur eine Studie, die metabolische Nebenwirkungen von Mirtazapin bei gesunden Probanden untersucht. In einer 4-wöchigen Studie an 50 gesunden Probanden erhielten 28 Studienteilnehmer Mirtazapin und 22 Studienteilnehmer ein Placebomedikament. Die Mirtazapingruppe erhielt in der ersten Woche 15 mg/d, zu Beginn der zweiten Woche wurde die Dosis auf 30 mg/d erhöht. Das mittlere Körpergewicht erhöhte sich in der Mirtazapingruppe um 2.5 % (1.64 kg). Das Gesamtcholesterin nahm in der Mirtazapingruppe im Mittel um 7.6 mg/dl zu und die Triglyzeride blieben bis zur dritten Woche im Vergleich zum Baseline-Wert statistisch signifikant erhöht. Die Veränderungen des

Gesamtcholesterins standen im Sinne eines linearen Zusammenhangs in positiver Korrelation zu Veränderungen des Körpergewichts [78].

1.3. Beschreibung des Prüfpräparats

Mirtazapin (Remergil SolTab® 30 mg Schmelztabletten) ist ein noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA).

Seit der im Jahre 1996 erfolgten Erstzulassung in der Bundesrepublik Deutschland wird Mirtazapin bei mittelschweren bis schweren depressiven Episoden klinisch eingesetzt [15, 99]. Seine Wirksamkeit ist in etwa mit derer von trizyklischen Antidepressiva wie etwa dem Amitriptylin gleichzusetzen. Im Vergleich zu anderen, insbesondere den trizyklischen Antidepressiva hat es jedoch eher keine anticholinergen Nebenwirkungen und beeinflusst kaum das kardiovaskuläre System. Bei gleicher klinischer Wirksamkeit scheint das Nebenwirkungsspektrum also erheblich günstiger zu sein [72].

Das erweiterte Indikationsspektrum von Mirtazapin beinhaltet unter anderem die Behandlung von Angst- und Zwangsstörungen bis hin zur Zusatztherapie bei der Behandlung der Schizophrenie [13].

1.3.1. Pharmakologische Eigenschaften von Mirtazapin

Mirtazapin agiert als Antagonist an zentralen α_2 -adrenergen Autorezeptoren sowie an postsynaptischen 5-HT₂- und 5-HT₃- Rezeptoren. Die antidepressive Wirkung von Mirtazapin basiert also auf einer Kombination von noradrenergen und serotonergen Effekten [42].

Mirtazapin führt im noradrenergen System über die Blockade zentraler präsynaptischer α_2 -adrenerger Autorezeptoren zu einer gesteigerten noradrenergen Neurotransmission.

Noradrenalin wiederum stimuliert α_1 -Adrenozeptoren auf den Zellkörpern serotonerger Neuronen, was eine Verstärkung der serotonergen Neurotransmission zur Folge hat. Durch die Blockade von α_2 -adrenergen Heterorezeptoren auf serotonergen Neuronen wird die gesteigerte Serotoninfreisetzung noch weiter verstärkt.

Im serotonergen System blockiert Mirtazapin 5-HT₂- und 5-HT₃- Rezeptoren. Es entfaltet also im Gegensatz zu SSRI's seine pharmakologische Wirkung hauptsächlich durch Förderung von 5-HT₁-Rezeptor vermittelten Effekten. Durch seine Selektivität für 5-HT₁- Rezeptoren ist sein Nebenwirkungsspektrum in Bezug auf serotonerge Effekte wie Nervosität, Schwindel,

sexuelle Funktionsstörungen sowie Übelkeit deutlich geringer ausgeprägt als bei SSRI's [71, 79].

Während Mirtazapin nicht wesentlich in das dopaminerge System eingreift, übt es einen starken antagonistischen Effekt auf Histamin H₁-Rezeptoren aus. Diese Eigenschaft ist auch für die stark sedierende und wahrscheinlich auch für die appetitsteigernde Komponente von Mirtazapin verantwortlich [13].

Insgesamt führen alle der oben beschriebenen pharmakologischen Wirkungen zu einer gesteigerten Aktivität im Noradrenalin- sowie 5-HT_{1A}-Stoffwechsel [17].

Der raschere Wirkungseintritt [41] von Mirtazapin im Vergleich zu SSRI's lässt sich ebenfalls auf sein oben beschriebenes einzigartiges Wirkprofil zurückführen. Durch seinen Antagonismus an α_2 -adrenergen Autorezeptoren übt es nämlich keinen direkt fördernden Einfluss auf die serotonerge Neurotransmission aus, sondern desinhibiert vielmehr die noradrenerge Aktivierung von serotonergen Neuronen. Mirtazapin entfaltet im Gegensatz zu den meisten anderen Antidepressiva seinen Effekt also nicht durch den Mechanismus der Wiederaufnahmehemmung [41, 101]. Dadurch verstärkt es die serotonerge Neurotransmission durch einen Mechanismus, der von zeitabhängigen Adaptationsvorgängen auf Rezeptorebene weitestgehend unabhängig ist [41]. Tiermodelle zeigen, dass Mirtazapin sehr schnell nach der erstmaligen Applikation eine Erhöhung der serotonergen Neurotransmission verursacht. Ein Vorteil des schnellen klinischen Wirkeintritts und der dadurch bedingten Sedierung liegt unter anderem in der dadurch möglichen Einsparung von Benzodiazepinen. Benzodiazepine werden bei einer Therapie mit SSRI's initial oft zusätzlich zu der antidepressiven Medikation verabreicht, um die Latenz bis zum Einsetzen der stimmungsaufhellenden Wirkung des Medikaments zu überbrücken. Die sofort einsetzende antriebssteigernde Komponente von SSRI's wird nämlich mit einer erhöhten Suizidalität in den ersten Wochen nach Therapiebeginn assoziiert [14].

1.3.2. Pharmakokinetische Eigenschaften von Mirtazapin

Mirtazapin wird nach der oralen Applikation rasch absorbiert und die höchsten Plasmaspiegel werden bereits 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Absorption von Mirtazapin wird nicht durch Mahlzeiten beeinflusst. Mirtazapin weist eine lineare Pharmakokinetik mit Erreichen eines steady state nach ungefähr 3-5 Tagen auf. Es wird primär über Cytochrom-P450 Isoenzyme der Leber hepatisch verstoffwechselt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt durchschnittlich 20-40 Stunden. Gelegentlich kann es vor allem bei jungen Männern zu

kürzeren Plasmahalbwertszeiten kommen. Die Plasmaproteinbindung beträgt 85 %. Eine Studie zur Pharmakokinetik von Mirtazapin an 20 gesunden Männern ergab hinsichtlich des Erreichens eines steady state keinen Unterschied zwischen einer einmaligen Gabe im Vergleich zu einer fraktionierten Gabe der gleichen Wirkstoffmenge in 2 Tagesdosen [108]. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit von 20-40 h ist eine tägliche Einmalgabe, vorzugsweise spätabends, einer fraktionierten Gabe gleichwertig [99].

1.3.3. Unerwünschte Nebenwirkungen von Mirtazapin

In einer Metaanalyse wurde unter einer Mirtazapintherapie bei bis zu 70 % der Patienten mindestens eine unerwünschte Nebenwirkung beobachtet, dabei wurde am häufigsten über Sedierung, Gewichtszunahme und Appetitsteigerung geklagt [114].

Insbesondere eine deutliche Gewichtszunahme [31, 38, 45, 58, 78, 91] sowie die Verschlechterung prä-morbider Krankheitszustände wie Diabetes mellitus stellen klinisch relevante Probleme dar [25]. Man beobachtete unter einer Therapie mit Mirtazapin eine signifikante Erhöhung des Appetits im Vergleich zu Placebo (17% vs 2 %) [92] sowie eine Zunahme von Körperfett und Plasma-Leptin, einem zentralen Hormon in der Regulation der Nahrungsaufnahme [60].

Durch die Einnahme von Antidepressiva wie Mirtazapin, unter denen eine Appetit- und Gewichtszunahme beobachtet wird, werden auch häufig Lipidstoffwechselstörungen beschrieben. Insbesondere konnten eine Zunahme der Plasma-Triglyceride [45, 78] und eine Zunahme des Gesamtcholesterins [45] sowie des HDL-Cholesterins [45] beobachtet werden. Bis zum aktuellen Zeitpunkt ist die Datenlage jedoch inhomogen und die Wirkung von Mirtazapin auf den Lipidmetabolismus ist noch nicht ausreichend untersucht [68].

In allen bisher durchgeführten Studien bestand eine positive Korrelation zwischen einer Gewichtszunahme und Dyslipidämien [78]. Man vermutet, dass es durch multiple pharmakologisch induzierte Veränderungen endokriner und neurologischer Regulationssysteme zu Störungen der Appetitregulation und Gewichtszunahme kommt. Insbesondere die Zunahme des viszeralen Bauchfetts scheint die Entstehung von Dyslipidämien stark zu begünstigen [119]. Ein gewichtsabhängiger Effekt von Mirtazapin auf den Fettstoffwechsel wurde hingegen bisher nicht beschrieben.

1.4. Lipidstoffwechselstörungen, KHK, metabolisches Syndrom und Antidepressiva

Die koronare Herzkrankheit stellte laut WHO im Jahre 2004 die weltweit häufigste Todesursache dar und hat somit eine immense gesundheitsökonomische Bedeutung. Die Ätiopathogenese ist multifaktoriell und wird größtenteils durch das Zusammentreffen mehrerer Risikofaktoren erklärt. Bei Vorliegen mehrerer Faktoren potenziert sich hierbei das Risiko [89]. Im Wesentlichen zählen eine Dyslipidämie, Glukosetoleranzstörung, Adipositas, Nikotinabusus und arterielle Hypertonie zu den anerkannten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die meisten dieser Risikofaktoren sind definitionsgemäß auch Teil des metabolischen Syndroms, sei es nun ernährungs,- oder psychopharmakabedingt. Das metabolische Syndrom wird diagnostiziert bei Vorliegen einer viszeralen Adipositas, eines erhöhten Blutdrucks, einer gestörten Glukosetoleranz und einer Fettstoffwechselstörung [27] wobei mindestens drei dieser Symptome für die Diagnose eines metabolischen Syndroms vorliegen müssen. Das metabolische Syndrom stellt einen multidimensionalen Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären- und Stoffwechselerkrankungen dar [30]. Dieses Syndrom, beziehungsweise einzelne Komponenten, weisen eine häufige Assoziation zu depressiven Störungen auf [68] und manche Autoren taxieren die Koinzidenzraten auf bis zu 50 % [57, 107].

Abdominelle Adipositas	Taillenumfang ➤ Männer > 102 cm ➤ Frauen > 88 cm
hohe TAG	> 150 mg/dl
niedriges HDL-Cholesterin	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl
erhöhter Blutdruck	≥ 130/≥ 85 mmHg
erhöhte Nüchtern glukose	≥ 110 mg/dl

Tab. 1 Komponenten des metabolischen Syndroms (Adult Treatment Panel (ATP)-III-Kriterien) [20]

Lipidstoffwechselstörungen und Gewichtszunahme sind eine in mehreren Studien beschriebene unerwünschte Nebenwirkung bestimmter Antidepressivaklassen wie TZA und Mirtazapin [45, 68, 78]. Neben einem ungesunden Lebensstil scheinen also auch Antidepressiva einen maßgeblichen Einfluss auf die oben genannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre- und metabolische Erkrankungen zu haben [89].

Dyslipoproteinämien spielen eine Schlüsselrolle bei der Atherogenese und haben damit, insbesondere in Kombination mit anderen Faktoren des metabolischen Syndroms, eine grundlegende Bedeutung in der Pathogenese kardiovaskulärer- sowie metabolischer Erkrankungen. Cholesterin spielt als strukturbildendes Element von Zellmembranen sowie als Vorläufersubstanz von Steroidhormonen, Gallensäuren und Vitamin D eine zentrale Rolle im menschlichen Organismus. Da die mit der Nahrung zugeführte Cholesterinmenge sehr starken Schwankungen unterliegt, wird die Cholesterinkonzentration im Serum maßgeblich durch das Ausmaß der intrazellulären Cholesterinsynthese in der Leber bestimmt. Da sich Cholesterin als Lipid hydrophob verhält, wird es zum Transport in der Blutbahn an Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL, IDL, LDL, HDL, Lp(a)) gebunden. Nach der Resorption von Nahrungsfett entstehen im Darmepithel Chylomikronen, die das Cholesterin und die Triglyceride über das Lymphsystem dem Blutkreislauf zuführen. Unter Abgabe von freien Fettsäuren an Körpergewebe gelangen die Chylomikronen als „Remnants“ in die Leber, wo die Synthese von VLDL stattfindet. Diese VLDL-Partikel gelangen wieder in den Körperkreislauf und werden unter Abspaltung von Fettsäuren zunächst zu IDL und dann zu LDL. LDL-Partikel sind sehr cholesterinreich und spielen eine Schlüsselrolle in der Atherogenese. Die Hauptfunktion des HDL besteht in der Aufnahme von überschüssigem Cholesterin aus dem peripheren Körpergewebe und dessen Abtransport zurück zur Leber. Der HDL-Fraktion wird dadurch eine klare antiatherogene Wirkung zugeschrieben [88]. Nach ihrer Aufnahme in die Zelle hemmt das intrazellulär freigesetzte Cholesterin das Schrittmacherenzym der körpereigenen Cholesterinbiosynthese, die HMG-CoA-Reduktase [88]. Neben diesem negativen Rückkopplungsmechanismus scheint auch eine Regulation des Cholesterinmetabolismus auf transkriptioneller Ebene stattzufinden. Ein Abfall der intrazellulären Cholesterinkonzentration, aber auch einige pharmakologische Wirkstoffe wie zum Beispiel Mirtazapin führen zur Aktivierung von sterol regulatory-element binding proteins (SREBP)-Transkriptionsfaktoren [93]. Die Aktivierung von SREBP-Transkriptionsfaktoren resultiert wiederum in einer Hochregulation von Genen der Cholesterin- und Fettsäurebiosynthese in der Leber [94]. Die Überaktivität von SREBP spielt vermutlich auch in der Pathogenese des metabolischen Syndroms eine Rolle und bietet einen neuen Erklärungsansatz für die molekularen Mechanismen von Lipidstoffwechselstörungen unter Antidepressivaeinnahme [93].

Erhöhte Konzentrationen des stark atherogenen LDL-Cholesterins (siehe Tab. 2 für Referenzwerte) werden als wichtigster Risikofaktor hinsichtlich der Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung gesehen [88]. Dabei ist das alleinige Vorhandensein von einer

LDL-Konzentration größer als 100 mg/dl mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung verbunden als das Vorhandensein anderer etablierter Risikofaktoren [68]. Isoliert erhöhte Triglyzeridserumkonzentrationen stellen einen weiteren Risikofaktor bezüglich der Entwicklung einer koronararteriellen Erkrankung dar. Auch erniedrigte Spiegel des antiatherogenen HDL-Cholesterins sind ein wichtiger Kausalfaktor in der Atherogenese und spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen. Insbesondere die Kombination eines niedrigen HDL-Cholesterins mit hohen Triglyzeridserumkonzentrationen, welche unter anderem pathognomonisch für den Typ 2 Diabetes ist, scheint eine besonders aggressive Konstellation in Bezug auf die endothelschädigende Potenz an den Blutgefäßen darzustellen [70].

	Cholesterin mg/dl	LDL mg/dl	HDL mg/dl	TAG mg/dl
Normal	<200	<100	≥40	<150
Grenzwertig	200-239	130-159		150-199
Hoch	≥240	≥160		≥200

Tab. 2 Referenzwerte der Serum-Lipide [69]

Jedoch haben nicht nur die pharmakainduzierte Gewichtszunahme und Dyslipidämie einen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil des Patienten. Auch die depressive Erkrankung selber stellt sowohl für Patienten mit, als auch für Patienten ohne kardiovaskuläre Grunderkrankungen einen unabhängigen Risikofaktor für plötzlichen Herztod dar [11]. Deswegen sollte jeder Patient mit einem atherogenen Lipidprofil und zwei weiteren Risikofaktoren für eine CAD konsequent internistisch behandelt werden. Auch von psychiatrischer Seite sollte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Grunderkrankungen geachtet und die Auswahl des Medikaments dementsprechend angepasst werden [60].

1.5. Fragestellung

Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist es, in einer Längsschnitterhebung mit mehreren Messzeitpunkten zu prüfen, ob sich unter standardisierten Bedingungen bei psychisch und körperlich gesunden Probanden im Verlauf einer 7-tägigen Gabe einer Tagesdosis von 30 mg Mirtazapin systematische Veränderungen des Lipoproteinprofils ergeben.

Als sekundäre Zielvariable wurde überprüft, ob es zu systematischen Veränderungen des Körpergewichts, der Waist to Hip Ratio und des Appetiteempfindens unter der 7-tägigen Einnahme von Mirtazapin kommt.

Veränderungen der Blutfettwerte, des Körpergewichts sowie des Appetiteempfindens wurden mittels Korrelationsanalyse auf wechselseitige Zusammenhänge untersucht.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

2.1.1. Endpunkte der Studie

Primärer Endpunkt der vorliegenden Studie ist die Veränderung des Lipoproteinprofils im Serum bei gesunden Probanden unter einer 7-tägigen Einnahme von 30 mg/d Mirtazapin. Als sekundäre Endpunkte wurden Veränderungen des Appetits (quantifiziert durch visuelle Analogskalen) sowie Veränderungen des Körpergewichts in kg und der Waist to Hip Ratio unter einer Therapie mit Mirtazapin erfasst.

2.1.2. Studientyp

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, nicht-randomisierte, offene, nicht kontrollierte, einarmige Studie an gesunden, männlichen Probanden im Alter zwischen 20 und 25 Jahren. Die Studie wurde offen und ohne Kontrollgruppe angelegt. Durch die Auswahl einer homogenen Gruppe von Probanden wurde jedoch versucht, variable Faktoren, die im Sinne von Störgrößen Einfluss auf die Messergebnisse nehmen könnten, möglichst gering zu halten.

2.1.3. Studienablauf

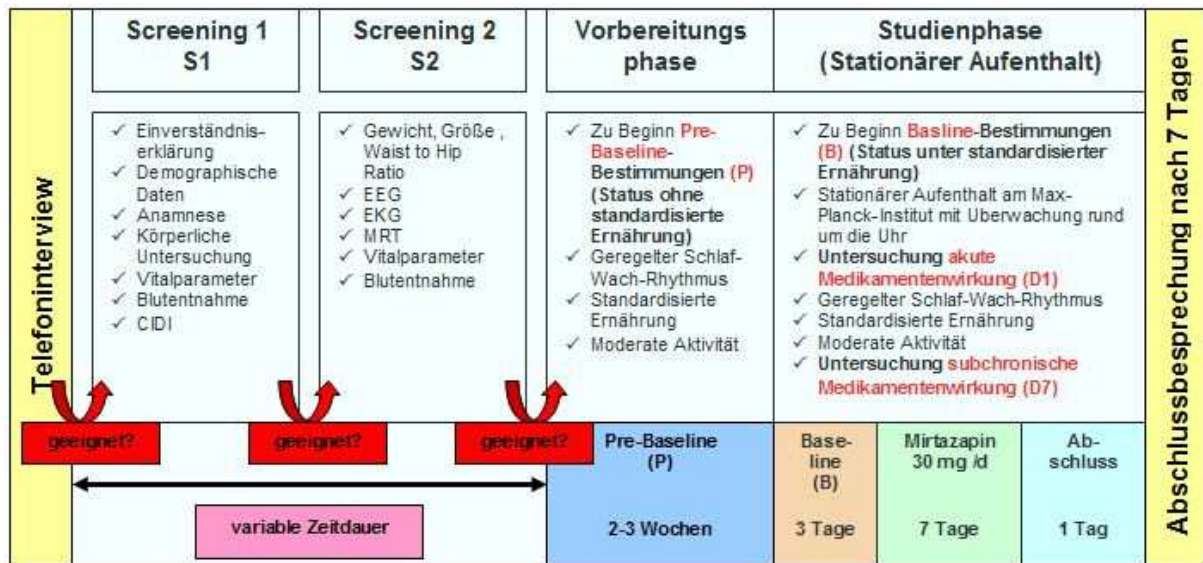


Abb. 10 Schematische Darstellung des Studienablaufs

Diejenigen Probanden, die im Telefoninterview die Einschlusskriterien erfüllten, wurden zu einem ersten Screening-Termin (S1) eingeladen. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die Probanden umfassend über den Studienablauf und die Risiken der Studienteilnahme aufgeklärt. Nachdem die Probanden die Tragweite der Studienteilnahme verstanden hatten, wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Anschließend erfolgten eine ausführliche Erhebung demographischer Daten sowie eine neurologische Untersuchung. Etwaig vorliegende psychiatrische Auffälligkeiten wurden mittels eines vollstandardisierten Interviewverfahrens ermittelt (CIDI=Composite International Diagnostic Interview). Zusätzlich erfolgte eine Messung der Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Temperatur), eine Urinanalyse und eine Blutentnahme (kleines Blutbild und klinische Chemie). Wenn die entsprechenden klinischen und laborchemischen Untersuchungen keine Auffälligkeiten zeigten, wurde mit den Probanden ein zweiter Screening-Termin (S2) vereinbart. Hierbei erfolgte eine erweiterte Diagnostik (EEG-, EKG- und MRT-Untersuchung), um die Studieneignung sicherzustellen.

In der 3-wöchigen Vorbereitungsphase wurden den Probanden hinsichtlich ihrer Lebensführung genaue Instruktionen erteilt. Es galt einen konstanten Schlaf-Wach-Rhythmus einzuhalten, keinen Alkohol sowie kein Koffein zu konsumieren und keinen Sport zu treiben. Die gesamte Ernährung während der Vorbereitungs- und Studienphase wurde den Probanden zur Verfügung gestellt. Die Ermittlung des individuellen Kalorienbedarfs jedes Probanden erfolgte durch eine Ernährungswissenschaftlerin. Der individuelle Kalorienbedarf wurde,

basierend auf Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht, mit einem computergestützten Programm der deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE-PC-professional Version 3.0) mit den D-A-CH Referenzwerten ab 2000 errechnet. Die Anpassung der Ernährung erfolgte ausschließlich während der Vorbereitungsphase. Sie erfolgte dann, wenn die Probanden auf den Appetitskalen, die vor und nach jeder Mahlzeit auszufüllen waren, Hunger angaben. Bis auf die Tiefkühlmenüs, die tageweise in einer, für jeden Probanden identischen Menüabfolge variierten, blieb der Ernährungsplan in der 3-wöchigen Vorbereitungsphase und in der 11-tägigen Studienphase durchgehend konstant. Die individuelle Anpassung an den jeweiligen Kalorienbedarf der einzelnen Probanden ergab sich ausschließlich durch die interindividuell variierende Menge an Müsli (in EL) und Öl (in EL) sowie durch die unterschiedliche Anzahl an Bananen bei der Zwischenmahlzeit am Nachmittag. Im Folgenden soll der Ernährungsplan anhand eines Beispielenüs für einen Tag veranschaulicht werden.

1. Frühstück	x EL Müsli (Seitenbacher Dinos-Frühstück [®])+ 500 g Naturjoghurt (Weihenstephan Frischer Joghurt mild 3.6 % [®])
2. Frühstück	500 ml Multivitaminsaft (Hohes C [®])
Mittagessen	2 Portionen Diäko [®] Tiefkühlmenü+ x EL Olivenöl (Bertolli Olivenöl Extra Vergine [®])
Zwischenmahlzeit	x Bananen
Abendessen	2 Portionen Diäko [®] Tiefkühlmenü+ x EL Olivenöl (Bertolli Olivenöl Extra Vergine [®])

Tab. 3 Exemplarischer Ernährungsplan

Die Pre-Baseline Erhebung (**P**) des Lipoproteinprofils und Gewichts erfolgte zu Beginn der Vorbereitungsphase.

Im Anschluss an die Vorbereitungsphase folgte die eigentliche Studienphase. Voraussetzung für die Zulassung war das Durchlaufen sämtlicher Screening-Untersuchungen (S1+S2) sowie der 3-wöchigen Vorbereitungsphase. Die 11-tägige Studienphase (siehe auch Abb. 10, S. 32) setzte sich zusammen aus

- 3 Tagen für die Eingewöhnung
 - Bestimmung von Baseline-Parametern (**B**) des Lipoproteinprofils, Gewichts, Waist to Hip Ratios und Appetitempfindens
- 7 Tagen für die Einnahme der Studienmedikation (30 mg/d Mirtazapin)
 - Erhebung von akuten Stoffwechselveränderungen nach der erstmaligen Einnahme von Mirtazapin (**D1**)
- 1 Tag für die klinische Beobachtung
 - Abschlussuntersuchungen nach der 7-tägigen Einnahme von Mirtazapin (**D7**)

Während der Studienphase wurden die Probanden im Gästehaus des Max-Planck-Instituts beherbergt. Es war eine ständige Anwesenheit der Probanden erforderlich und es erfolgte eine kontinuierliche Überwachung durch Studienpersonal über 24 h.

7 Tage nach Beendigung der Studie erfolgte eine telefonische, auf Wunsch auch persönliche Abschlussbesprechung mit den Probanden.

2.2. Behandlungsplan

2.2.1. Inhaber der Zulassung des Studienmedikaments

Organon GmbH, 85762 Oberschleißheim (Zulassungs-Nr.: 52428.01.00) [99].

2.2.2. Beschreibung des Prüfpräparats

Remergil SolTab[®] 30mg Schmelztabletten enthalten pro Stück 30 mg des Wirkstoffes Mirtazapin.

2.2.3. Dosierungsschema und Dauer der Behandlung

Das Prüfpräparat Mirtazapin wurde als Schmelztablette einmal täglich um 22:00 in einer Dosierung von 30 mg per os verabreicht (Dosierungsschema: 0-0-0-30 mg). Insgesamt betrug die Behandlungsdauer 7 Tage. Die Einnahme des Prüfpräparats erfolgte immer in Anwesenheit von Studienpersonal. Zusätzlich erfolgte während der Einnahme des Prüfpräparats eine tägliche Nüchtern-Blutentnahme zur Bestimmung der Compliance. Während der Einnahme des Prüfpräparats sowie in der 3-wöchigen Vorbereitungsphase wurde von den Probanden keine weitere Medikation jedweder Art eingenommen.

2.3. Probandenkollektiv

2.3.1. Stichprobenumfang

In der vorliegenden Studie wurden für die Datenakquisition 12 gesunde, männliche, kaukasische Probanden im Alter zwischen 20 und 25 Jahren rekrutiert (siehe Tab. 4 für die

demographischen Basisdaten der Studienteilnehmer). Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge an Universitäten und Fachhochschulen in und um München sowie durch eine Anzeige auf der Homepage des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie (siehe Tab. 5 für das Auswahlverfahren).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	20	25	22.25	1.54
Gewicht (kg)	66.2	90.2	75.93	6.78
Größe (cm)	172	193.3	180.74	6.87
BMI (kg/m²)	20.32	25.49	23.24	1.56
Bauchumfang (cm)	75	86	81.08	3.18
Hüftumfang (cm)	85	103	91.54	4.89
Waist to Hip Ratio	0.80	0.96	0.89	0.05

Tab. 4. Demographische Basisdaten der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt S2

	n
Studie nicht abgeschlossen	29
davon Studienabbruch	16
davon Studienausschluss	13
Studie abgeschlossen	13
davon post-hoc-Ausschlüsse	1
davon in die Bewertung miteinbezogen	12
Teilnehmerzahl insgesamt	42

Tab. 5. Auswahlverfahren der Studienteilnehmer

2.3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Männlich
- Alter 20-25 Jahre
- Körperlich und seelisch gesund (d.h. keine Erkrankungen, die einer regelmäßigen Behandlung, Beobachtung oder Nachsorge bedürfen; keine internistischen oder neurologischen Erkrankungen). Ausgenommen waren vorübergehende Krankheitszustände, die als geheilt und abgeschlossen zu betrachten waren (z.B. Kinderkrankheiten, Appendizitis, Sportverletzungen)
- Normalgewichtig (d.h. BMI 18.5-25)

- Mäßige Bewegung (d.h. Ausdauersportarten an max. 2 Tagen pro Woche, jeweils für max. eine Stunde)
- Mäßiger Koffeinkonsum (d.h. maximal 2 Tassen Kaffee/Tee pro Tag entsprechend etwa 60 mg Koffein)
- Regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus
- Geringer Alkoholkonsum (d.h. max. 2 alkoholische Getränke pro Woche)

Ausschlusskriterien

- Raucher und Raucher bis vor weniger als 6 Monaten
- Medikamenteneinnahme in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn(d.h. Medikamenteneinnahme an mehr als 3 aufeinander folgenden Tagen)
- Jede aktuelle oder jemals gehabte psychiatrische Erkrankung wurde mittels Composite International Diagnostic Interview (WHO CIDI, 1990) ausgeschlossen
- Positive Familienanamnese (erstgradig Verwandte) für Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, hereditäre (nicht-alimentäre) Hyperlipidämie, angeborene Stoffwechselerkrankungen)
- Episodisch und regelhaft erhöhter Alkoholkonsum
- Aktueller oder früherer Konsum illegaler Substanzen
- Aktueller oder früherer Alkoholmissbrauch oder Medikamentenmissbrauch
- Bekannte Unverträglichkeit oder frühere Einnahme des Prüfpräparats
- Schichtarbeit in den letzten 12 Monaten oder ein Zeitzonewechsel > 2h in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie und/oder zurückliegende Teilnahme an einer klinischen Studie (vor weniger als 6 Monaten vor Studienbeginn) die mit der Einnahme des Prüfpräparats verbunden war
- Obdachlosigkeit
- Bekannte Epilepsie; Glaukom; Leber-, Nieren-, Herzerkrankung; Miktionsstörungen; arterielle Hypertonie; Diabetes mellitus oder jede andere Stoffwechselerkrankung
- Hämatologische Erkrankungen, insbesondere Agranulozytose und Leukopenie
- Blutspende in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn
- Hb-Wert<13.5 mg/dl bei der Voruntersuchung

2.4. Erhobene Parameter

2.4.1. Lipoproteinprofil

Die primäre Zielgröße der vorliegenden Arbeit, das Lipoproteinprofil (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride), wurde durch Blutuntersuchungen an den Tagen S2, P, B, D1 und D7 erhoben. Die Blutentnahmen erfolgten zwischen 08.00 und 09.00 Uhr morgens in nüchternem Zustand aus einer Armvene. Die gewonnenen Blutproben wurden vom Studienteam sofort nach der Entnahme im hausinternen Labor weiterverarbeitet. Die quantitative Bestimmung der Blutlipide (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride) erfolgte mit einem enzymatischen in-vitro-Farbstest mit dem Gerät **Roche Hitachi 912[®]** (Hersteller Hitachi, vertrieben über die Firma Roche). Die vom Hersteller angegebenen Intra- sowie Inter-Assay-Variationskoeffizienten der verwendeten Methoden zur Bestimmung der Lipoproteine sind Tabelle 6 zu entnehmen.

	Intra-Assay Variabilität	Inter-Assay Variabilität
Gesamtcholesterin	0.7-1.1 %	1.4-1.6 %
LDL-Cholesterin	0.7-1.3 %	1.9-2.7 %
HDL-Cholesterin	0.4-1.0 %	0.9-1.5 %
Triglyzeride	0.7-1.1 %	1.6-2.0 %

Tab. 6. Variationskoeffizienten der verwendeten Methoden des MPI-Labors

Das Labor des Max-Planck-Institutes arbeitet nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBÄK). Die Qualitätssicherung erfolgt durch eine fünfmal jährlich erfolgende Teilnahme an Ringversuchen.

Zu den Zeitpunkten B, D1 und D7 wurden die Proben für zusätzliche Untersuchungen an ein externes Labor versendet (© MVZ, Labor Dr. Tiller und Kollegen, Bayerstraße 53, 80335 München). Hierbei wurde zusätzlich zum Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und den Triglyzeriden auch das VLDL-Cholesterin, sowie die Quotienten aus Cholesterin/HDL und LDL/HDL bestimmt. Mittels Lipidelektrophorese auf Agarosegel/isoelektrischer Fokussierung wurde mit dem Gerät **Hydrasys[®]** der Firma Sebia über die Auswerteeinheit Hyrys von Sebia der prozentuelle Anteil von LDL, HDL und VLDL ermittelt. Die Lipidelektrophorese beruht auf der elektrophoretischen Auftrennung von Serum in Chylomikronen, β -Lipoproteine (entsprechen dem LDL), prä- β -Lipoproteine (VLDL), Lipoprotein (a) und die α -Lipoproteine (HDL). Die Beurteilung erfolgt halbquantitativ durch

eine visuelle Untersuchung der Relation der Lipoproteine zueinander und dient damit der qualitativen Bewertung der Lipoproteine. Diese Methode ist damit als Ergänzung zu quantitativen Bestimmungsmethoden für Triglyzeride, Cholesterin, LDL und HDL zu sehen und die qualitativen Ergebnisse müssen im Zusammenhang mit den quantitativen Bestimmungen gesehen werden. Die vom Hersteller angegebenen Intra- sowie Inter-Assay-Variationskoeffizienten der verwendeten Methoden zur Bestimmung der Lipoproteine sind Tabelle 6 zu entnehmen. Da das Kontrollmaterial synthetischer Natur ist und die VLDL-Bande nicht vorhanden ist, gibt es hierzu keine Präzisionsdaten.

	Intra-Assay Variabilität	Inter-Assay Variabilität
Gesamtcholesterin	1 %	2 %
LDL-Cholesterin	1,5 %	3,1 %
HDL-Cholesterin	2 %	7 %
Triglyzeride	1 %	1 %

Tab. 7. Variationskoeffizienten der verwendeten Methoden des Tiller-Labors

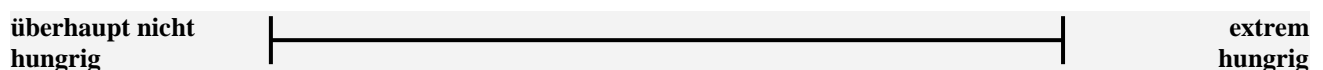
Das Labor Dr. Tiller und Kollegen arbeitet, wie auch das hausinterne Labor, nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBÄK) und nimmt über den gesetzlichen Rahmen hinaus regelmäßig an Ringversuchen zur Qualitätssicherung teil.

2.4.2. Gewicht

Die Erhebung des Gewichts auf einer geeichten Wage erfolgte zum Zeitpunkt S2, P, B, (B-1) und D7 zwischen 07.00 und 08.00 Uhr morgens in nüchternem Zustand.

2.4.3. Appetit

Die Erhebung des subjektiven Hungergefühls unter der Therapie mit Mirtazapin erfolgte mittels visueller Analogskalen jeweils um 10.00 morgens an den Tagen B, D1, D3 und D7. Die Probanden wurden hierbei gebeten, auf einer Skala von 0 bis 100 ihr aktuelles Appetitempfinden einzutragen, wobei 0 „überhaupt nicht hungrig“ und 100 „extrem hungrig“ bedeutete. Daraus erschloss sich der Appetitverlauf während der Studie.



Nach demselben Prinzip (VAS 0-100) erfolgte zusätzlich noch eine Differenzierung des Appetits auf fettige, süße und salzige Speisen.

2.4.4. Sicherheitsparameter

Folgende Sicherheitsparameter wurden entsprechend des zu erwartenden Nebenwirkungsspektrums des Prüfpräparats zum rechtzeitigen Erkennen von etwaigen unerwünschten Nebenwirkungen während der Medikamenteneinnahme erhoben:

- EEG einmalig zum Zeitpunkt D6
- 12-Kanal-EKG einmalig zum Zeitpunkt D3
- Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Temperatur) täglich
- Urinstatus täglich
- Routinelabor (Blutbild, Klinische Chemie) zweimalig zum Zeitpunkt D1 und D7

Zusätzlich wurden auftretende Beschwerden durch die Einnahme des Prüfpräparats durch das Studienpersonal täglich erfragt und dokumentiert.

2.5. Ethik

2.5.1. Einverständniserklärung

Im Rahmen der ersten Screening Untersuchung wurden die Probanden umfassend über die mögliche Tragweite der Studienteilnahme aufgeklärt. Des Weiteren wurde verdeutlicht, dass auf Wunsch das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann. Zudem wurde die Höhe der Aufwandsentschädigung von 1250 Euro gewährt. Nachdem sichergestellt wurde, dass die Probanden alle Risiken und Informationen sicher verstanden hatten, dokumentierten sie das Einverständnis zur Studienteilnahme durch Unterzeichnen der Einverständniserklärung. Erst nach Vorliegen dieser Unterschrift wurde mit der Durchführung studienspezifischer Maßnahmen begonnen.

2.5.2. Ethikvotum

Das vorliegende Studiendesign wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki vorab von der zuständigen Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München geprüft und genehmigt.

2.6. Statistik

2.6.1. Statistische Methoden

Alle im Rahmen der Studie erhobene Daten wurden umgehend anonymisiert und in anonymisierter Form statistisch ausgewertet.

Als Nullhypothesen (H_0) wurden formuliert:

1. Es ergibt sich, gemessen im Serum, keine statistisch signifikante Veränderung der Blutfettwerte nach der Einnahme von Mirtazapin verglichen mit dem Zeitpunkt vor Beginn der 7-tägigen Medikation mit Mirtazapin.
2. Es ergibt sich keine statistisch signifikante Veränderung des Gewichts, gemessen in kg, des BMI und des Appetits, gemessen anhand visueller Analogskalen, nach der Einnahme von Mirtazapin, verglichen mit dem Zeitpunkt vor der 7-tägigen Medikation mit Mirtazapin.
3. Es besteht keine Korrelation zwischen Veränderungen des Appetitempfindens, Veränderungen des Körpergewichts und Veränderungen der Blutfettwerte.

Zur Überprüfung von wechselseitigen Zusammenhängen zwischen den erhobenen Parametern wurden auf explorativer Ebene Streudiagramme und auf interferenzieller Ebene Korrelationskoeffizienten appliziert. Da aufgrund der kleinen Fallzahl nicht von einer Normalverteilung der Daten auszugehen ist, wurde zur Überprüfung der Nullhypothesen auf statistische Signifikanz ein nicht-parametrisches Testverfahren angewandt. Alle Arbeitshypothesen wurden mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben auf zweiseitige Signifikanz geprüft. Alle Korrelationskoeffizienten wurden nach Pearson berechnet. Zur Überprüfung der Nullhypothesen H_0 wurde als Signifikanzniveau α (Fehler 1. Art) ein Wert von 0.05 herangezogen.

Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden Box-Plots und Streudiagramme (PASW Statistics 18.0) und Punktdiagramme (Microsoft Office Excel 2003) verwendet.

Die Auswertung der erhobenen Daten sowie alle statistischen Berechnungen erfolgten mit der Computersoftware „PASW Statistics 18.0“ des Leibniz-Rechenzentrums der Bayerischen Akademie der Wissenschaften sowie mit Microsoft Office Excel 2003.

2.6.2. Vorgehen bei fehlenden Daten

Um die Möglichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Daten zu minimieren, wurden im Sinne eines complete case approach mit der PASW 18 Funktion „listenweiser Fallausschluss“ alle unvollständigen Fälle aus der Analyse ausgeschlossen und die Testung auf statistische Signifikanz ausschließlich mit den vollständigen Fällen durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Darstellung der Ergebnisse

3.1.1. Fettstoffwechsel und Mirtazapin

Als primärer Endpunkt der Studie wurde untersucht, ob sich unter einer standardisierten Ernährung, verglichen mit der Vorbereitungsphase, durch die Einnahme von Mirtazapin systematische Veränderungen des Lipoproteinprofils ergeben.

Die 2-seitige Signifikanztestung mittels Wilcoxon-Test zeigt, dass sich unter der standardisierten Diät während der 1-2 wöchigen Vorbereitungsphase vom Zeitpunkt P bis B keine statistisch signifikanten Veränderungen des Gesamtcholesterins ($Z=-1.696$, $p=0.090$), des LDL-Cholesterins ($Z=-1.101$, $p=0.271$), des HDL-Cholesterins ($Z=-0.314$, $p=0.753$) und der Triglyzeride ($Z=-0.507$, $p=0.612$) ergaben. Um den Einfluss der gesamten 3-wöchigen Ernährung zu untersuchen, wurden Veränderungen des Lipoproteinprofils zusätzlich zwischen Screening 2 und Baseline durchgeführt. Hierbei sanken das Gesamtcholesterin ($p=0.041$) und das HDL ($p=0.033$) statistisch signifikant ab, das LDL und die Triglyzeride zeigten keine Veränderung. Zwischen S2 und P sanken das Gesamtcholesterin ($p=0.042$), HDL ($p=0.026$) und LDL ($p=0.046$) statistisch signifikant ab, zwischen P und B ergaben sich keine signifikanten Veränderungen des Lipidstoffwechsels. Somit lagen die Veränderungen des Lipoproteinprofils vor P.

Bereits nach der erstmaligen Einnahme des Studienmedikaments zeigten sich von Zeitpunkt B bis D1 Veränderungen des Lipidstoffwechsels. Das Gesamtcholesterin ($Z=-1.158$, $p=0.247$), das LDL-Cholesterin ($Z=-0.847$, $p=0.397$) sowie das HDL-Cholesterin ($Z=-1.102$, $p=0.271$) zeigten eine sinkende Tendenz, die Triglyzeride hingegen stiegen tendenziell an ($Z=-0.490$, $p=0.624$) jedoch mit fehlender statistischer Signifikanz. Auffallend ist, dass sich im Sinne dieser akuten Stoffwechselveränderung bereits derselbe Trend abzeichnete, der sich nach Ende der 7-tägigen Medikamenteneinnahme auch als statistisch signifikant erwies.

Die 7-tägige Medikamenteneinnahme führte sowohl zu einer statistisch signifikanten quantitativen Veränderung des Gesamtcholesterins als auch zu qualitativen Veränderungen der einzelnen Lipidfraktionen. Der Mittelwert des Gesamtcholesterins sank von 146.6 ± 25.1 mg/dl zum Zeitpunkt B auf 134.3 ± 21.1 mg/dl zum Zeitpunkt D7 ($Z = -2.803$, $p = 0.005$). Bezüglich der Einzelverläufe lässt sich festhalten, dass die Richtung der Veränderung insgesamt sehr homogen ausfiel. Bei 10 von 12 Probanden sank das Cholesterin durch die 7-tägige Einnahme von Mirtazapin, ein Proband reagierte mit einer Erhöhung des Gesamtcholesterins und bei einem Probanden ergab sich keine Veränderung.

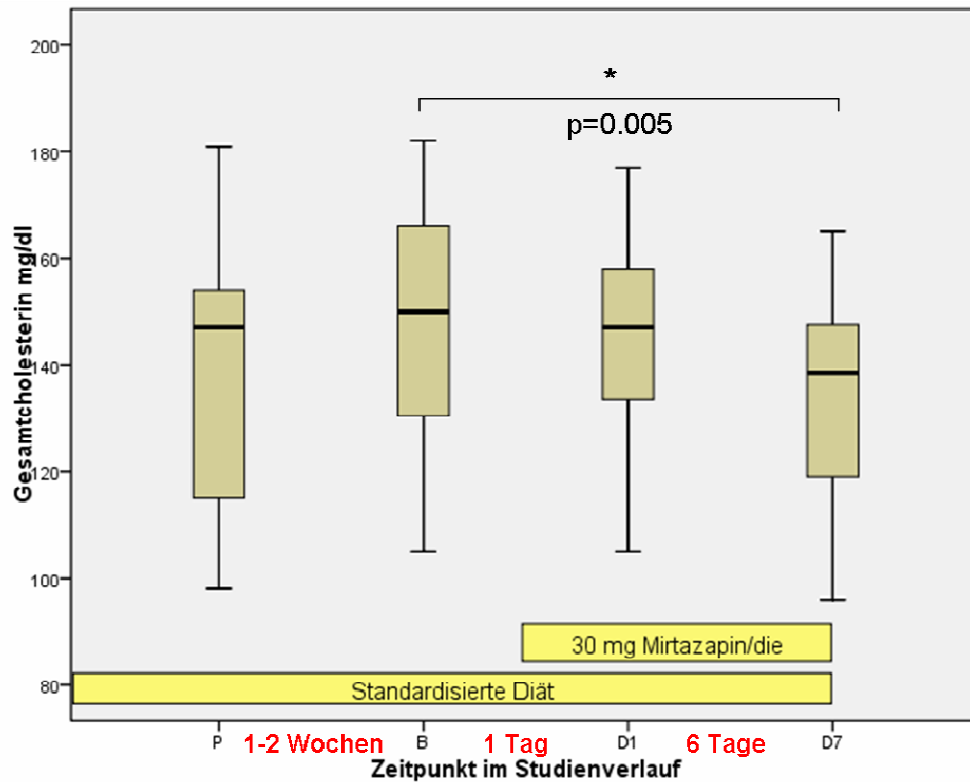


Abb. 11 Gesamtcholesterin in mg/dl in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [P=Pre-Baseline zu Beginn der standardisierten Ernährung, B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

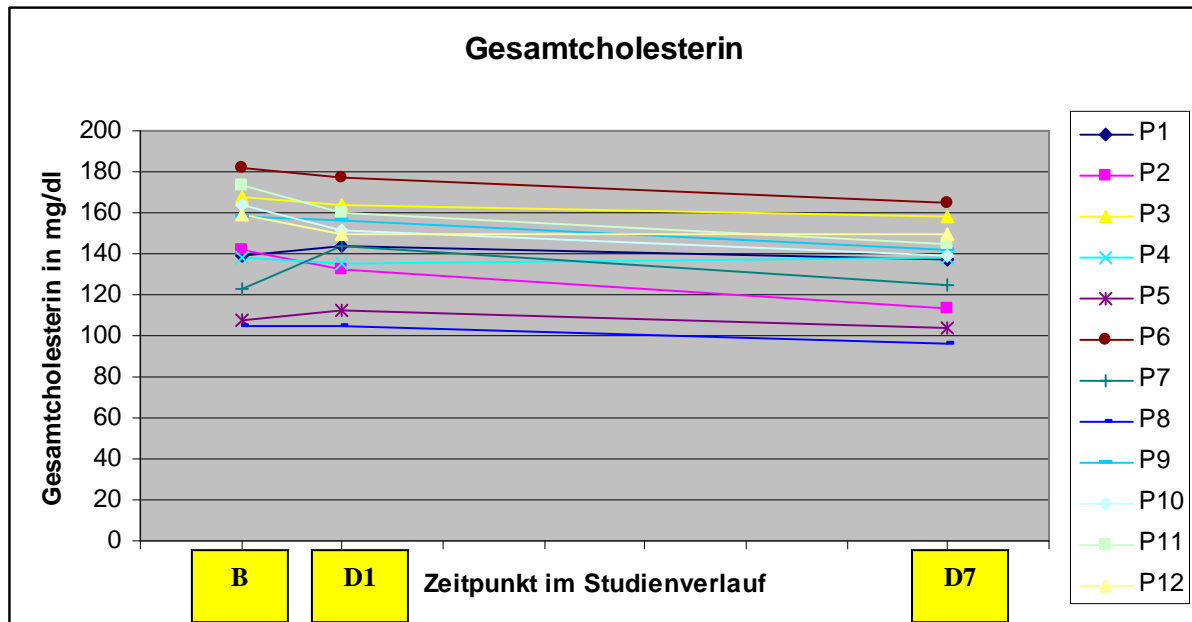


Abb. 12 Einzelverläufe des Gesamtcholesterins in mg/dl in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

Das LDL-Cholesterin zeigte während der 7-tägigen Medikation bei einer Verminderung des Mittelwerts von 85.8 ± 20.8 mg/dl auf 77.2 ± 17.2 mg/dl ebenfalls eine sinkende Tendenz ($Z = -2.654$, $p = 0.008$). Proband 8 zeigte im Verlauf immer auffällig niedrige Werte, Proband 9 wies zum Zeitpunkt D1 einen einmalig auffällig erhöhten LDL-Wert auf. Die Veränderung des LDL-Cholesterins ist damit etwas weniger homogen als Veränderungen des Gesamt- und HDL-Cholesterins. Die individuellen Verläufe sind Abbildung 14 zu entnehmen. Bei 9 Probanden sank das LDL-Cholesterin, bei einem Probanden zeigte sich eine Zunahme des Werts und bei 2 Probanden ergab sich keine Veränderung.

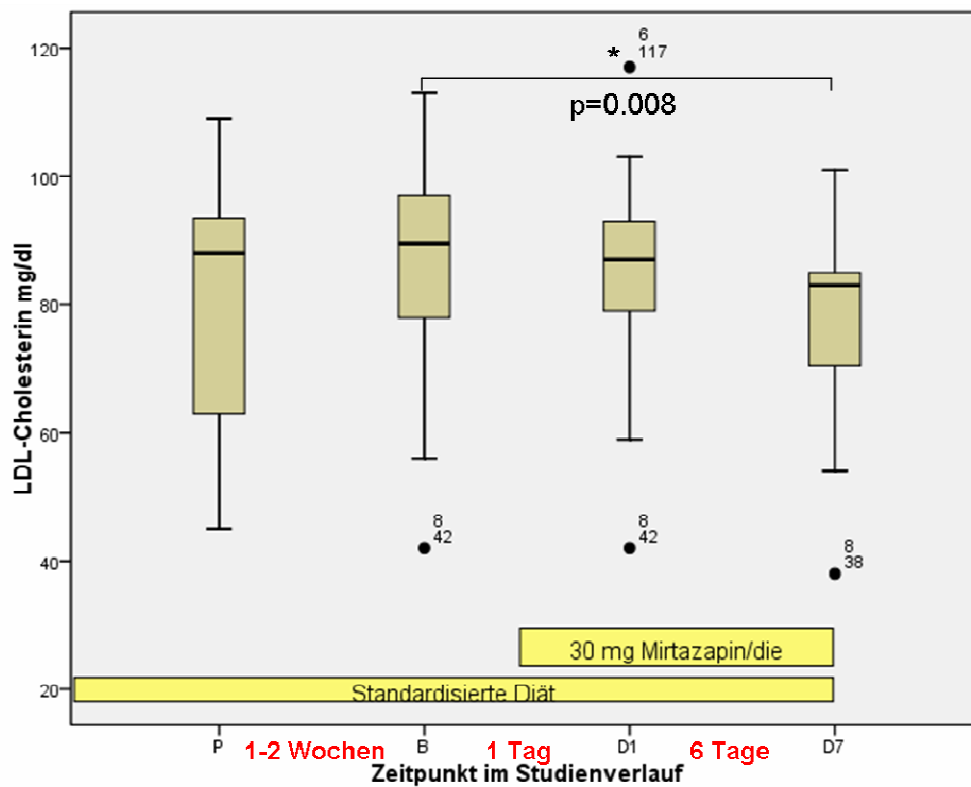


Abb. 13 LDL-Cholesterin in mg/dl in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [P=Pre-Baseline zu Beginn der standardisierten Ernährung, B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

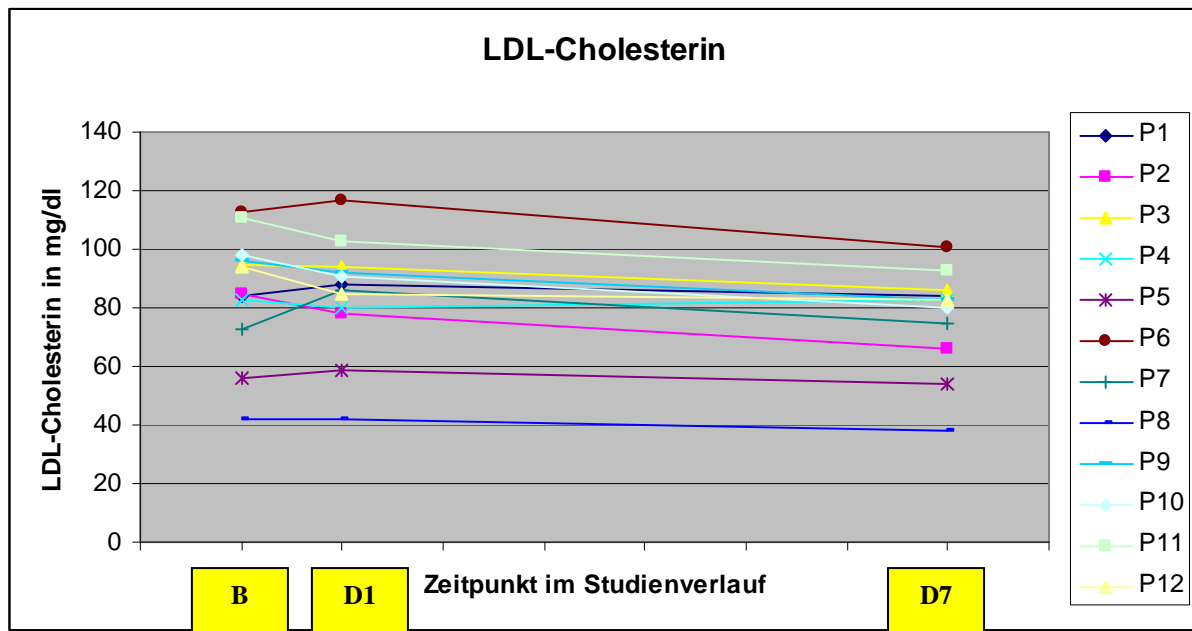


Abb. 14 Einzelverläufe des LDL-Cholesterins in mg/dl in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

Der statistische Mittelwert des HDL-Cholesterins sank von 47.5 ± 5.6 mg/dl während der 7-tägigen Einnahme von Mirtazapin auf einen Wert von 43.3 ± 5.5 mg/dl und ist damit ebenfalls statistisch signifikant ($Z = -2.904$, $p = 0.004$). Anhand der Einzelverläufe ergibt sich ein interindividuell sehr gleichläufiges Bild der Veränderung. Bei 11 Probanden sank das HDL-Cholesterin durch die 7-tägige Medikation mit Mirtazapin, lediglich bei einem Probanden zeigte sich eine Zunahme des Werts.

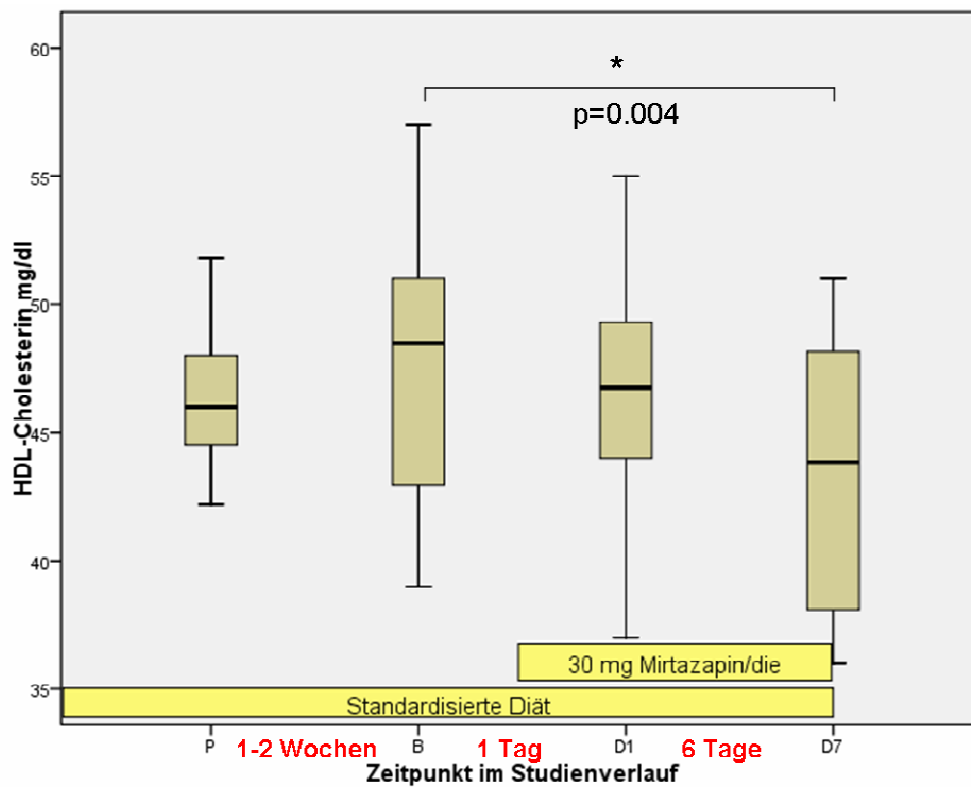


Abb. 15 HDL-Cholesterin in mg/dl in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [P=Pre-Baseline zu Beginn der standardisierten Ernährung, B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

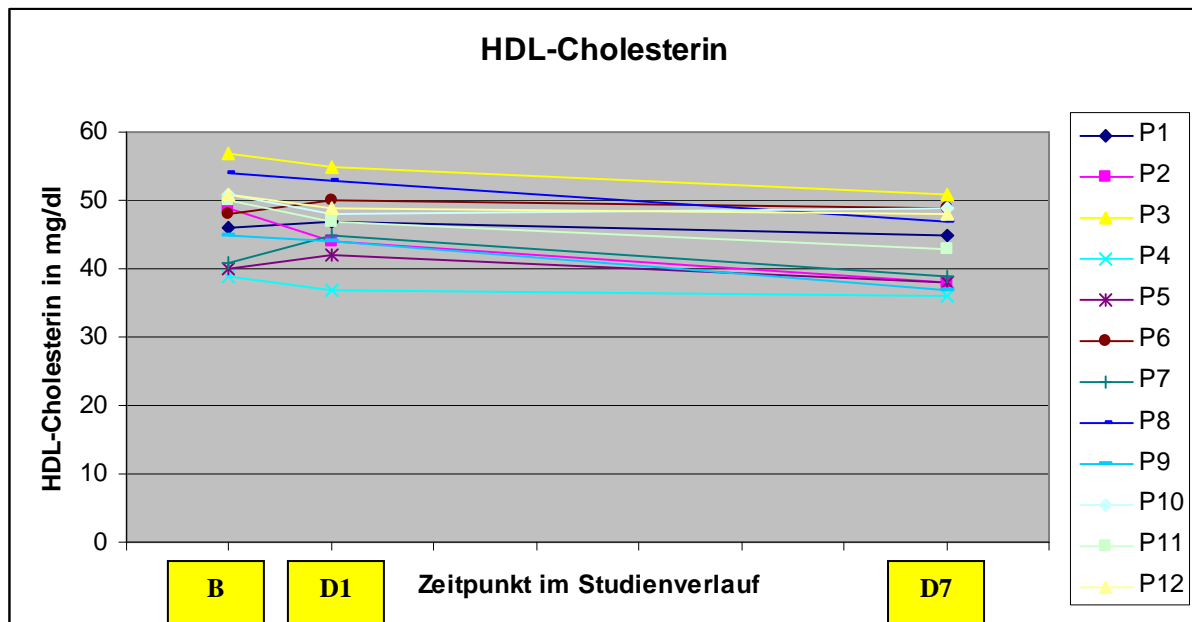


Abb. 16 Einzelverläufe des HDL-Cholesterins in mg/dl in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

Bei den Triglyzeriden zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme von 64.0 ± 19.3 mg/dl vor Einnahme des Medikaments auf 68.4 ± 17.4 mg/dl nach 7-tägiger Einnahme von 30 mg/d Mirtazapin ($Z=-2,010$, $p=0.044$). Proband 6 wies zu den zwei Messzeitpunkten P und D7 auffällig hohe Triglyzeridwerte auf. An den Einzelverläufen lässt sich ebenfalls ein sehr homogenes Bild erkennen. 10 Probanden reagierten auf die Einnahme des Studienmedikaments mit einer Zunahme der Triglyzeridwerte, bei 2 Probanden sank der Wert ab.

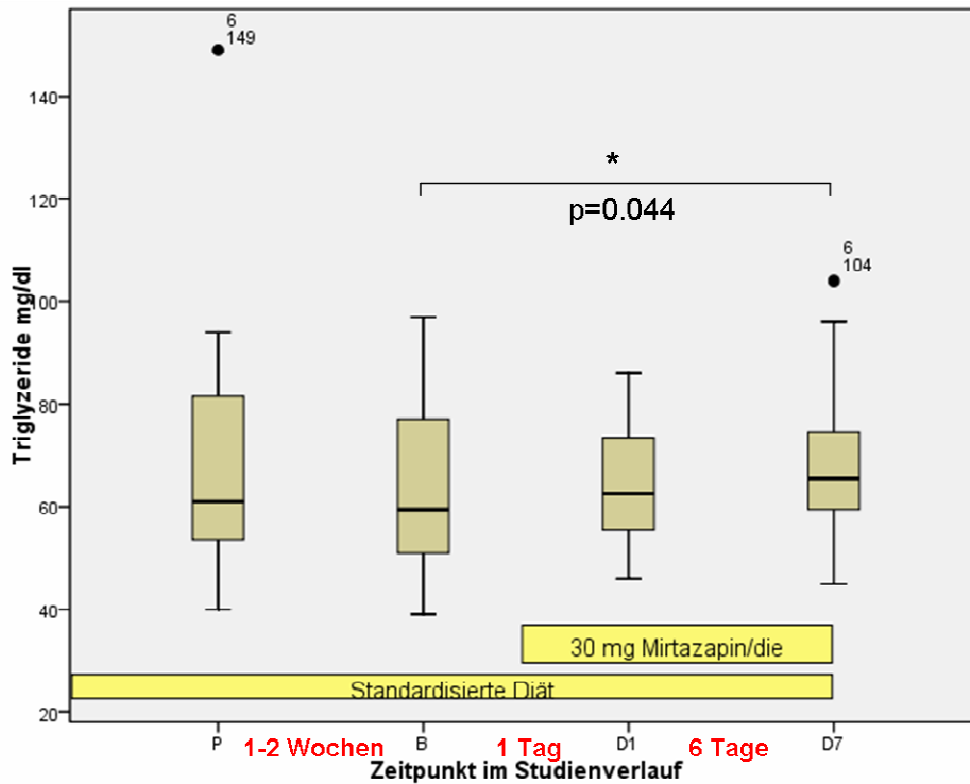


Abb. 17 Triglyzeride in mg/dl in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [P=Pre-Baseline zu Beginn der standardisierten Ernährung, B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

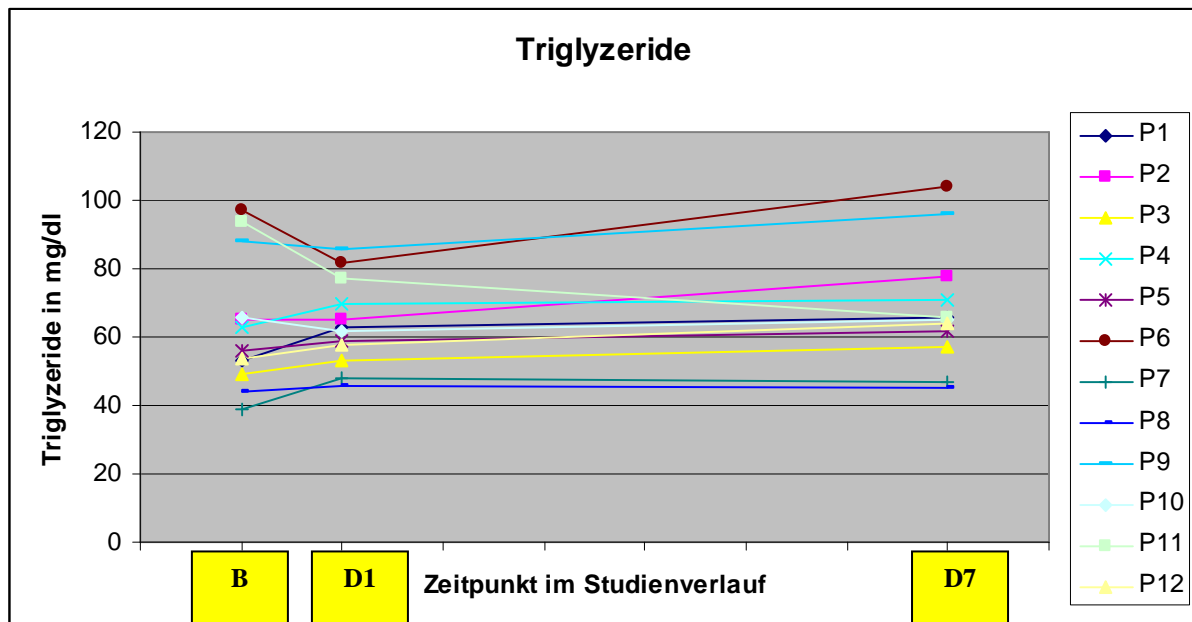


Abb. 18 Einzelverläufe der Triglyzeride in mg/dl in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

Die durch das externe Labor prozessierten Proben bestätigen die Ergebnisse der hausintern verarbeiteten Proben.

Bezüglich der akuten Stoffwechselveränderung unter der Einnahme des Studienmedikaments von B-D1 zeigte sich in Analogie zu den hausintern verarbeiteten Proben in der 2-seitigen Signifikanztestung mittels Wilcoxon-Test keine statistisch signifikante Veränderung des Gesamtcholesterins ($Z=-0.550$, $p=0.583$), des LDL-Cholesterins ($Z=-1.804$, $p=0.071$), des HDL-Cholesterins ($Z=-1.649$, $p=0.099$) und der Triglyzeride ($Z=-0.354$, $p=0.723$). Zusätzlich zu den hausintern gemessenen Werten wurde noch das VLDL bestimmt ($Z=-0.353$, $p=0.724$), das sich jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant veränderte. Im Gegensatz zu den Absolutwerten in mg/dl zeigten sich in dem sensitiveren Verfahren der prozentualen Bestimmung der einzelnen Lipidfraktionen in der Lipidelektrophorese bereits nach der erstmaligen Einnahme von Mirtazapin statistisch signifikante Veränderungen des LDL-, und des HDL-Cholesterins. Das LDL-Cholesterin stieg von B-D1 von 62.0 ± 6.6 % auf 63.5 ± 7.5 % ($Z=-2.118$, $p=0.034$). Proband 8 zeigte hier in Analogie zu den hausintern verarbeiteten Proben im Verlauf immer sehr niedrige Werte.

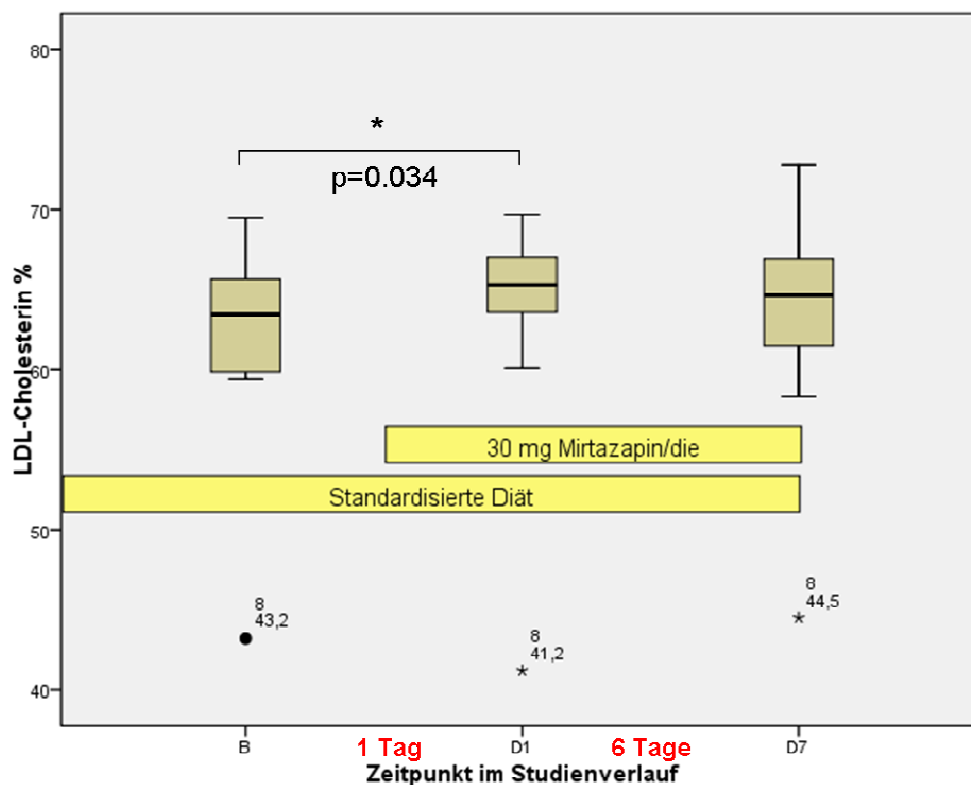


Abb. 19 LDL-Cholesterin in % in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

Das HDL-Cholesterin sank von 34.0 ± 6.7 zu B auf 32.4 ± 7.0 zu D1 ($Z = -2.667$, $p = 0.008$). Proband 8 wies hierbei auffallend hohe Werte auf und schien in Zusammenschau mit dem vergleichsweise niedrigen LDL-Cholesterin im Vergleich zu den anderen Probanden weniger ausgeprägt auf die Einnahme von Mirtazapin mit Veränderungen des Lipidstoffwechsels zu reagieren.

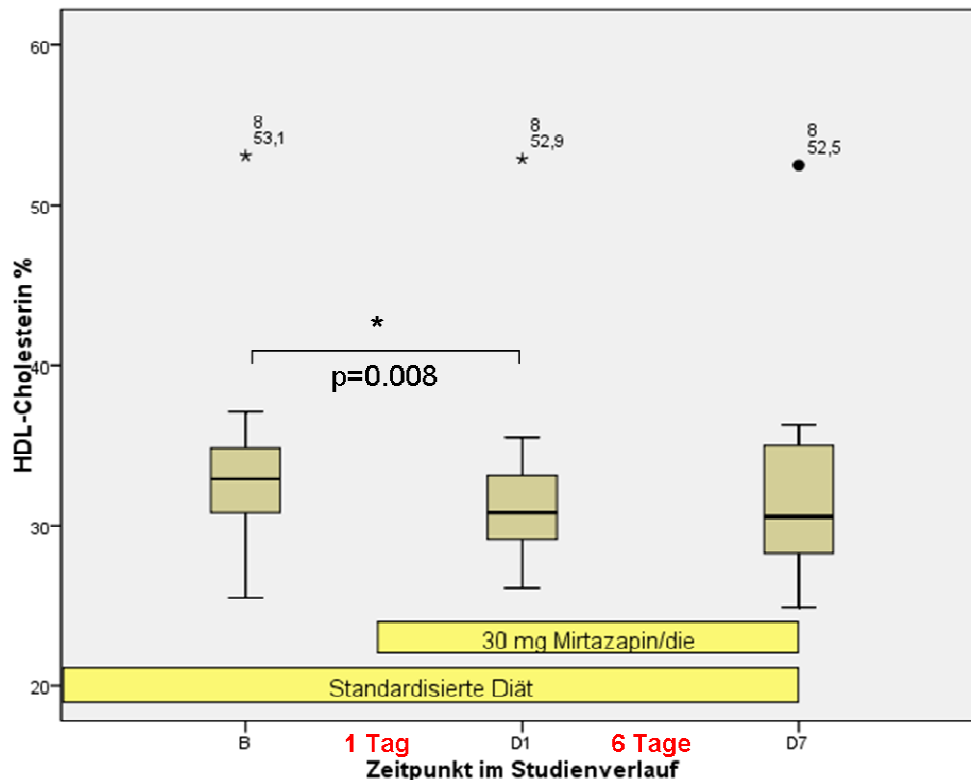


Abb. 20 HDL-Cholesterin in % in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

Der prozentuelle Anteil des VLDL-Cholesterins zeigte eine statistisch nicht signifikante Zunahme ($Z = -1.157$, $p = 0.875$).

Der Quotient aus Gesamtcholesterin/HDL ($Z = -2.590$, $p = 0.010$) sowie der Quotient aus LDL/HDL ($Z = -2.511$, $p = 0.012$) ließen eine signifikante Zunahme erkennen. Der Quotient aus Cholesterin/HDL stieg von einem Mittelwert von 3.0 ± 0.5 auf 3.2 ± 0.5 , der Quotient aus LDL/HDL zeigte einen Anstieg von 1.9 ± 0.5 auf 2.1 ± 0.5 . Der Cholesterin/HDL-Quotient stieg bei 11 von 12 Probanden, der Quotient aus LDL/HDL zeigte bei 10 von 12 Probanden einen Anstieg.

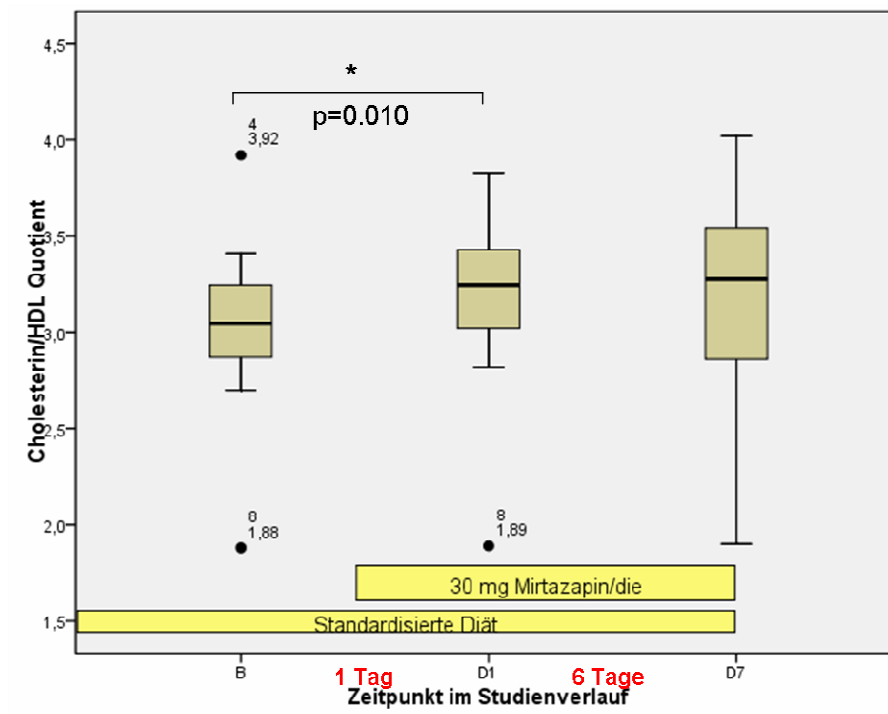


Abb. 21 Cholesterin/HDL Quotient in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

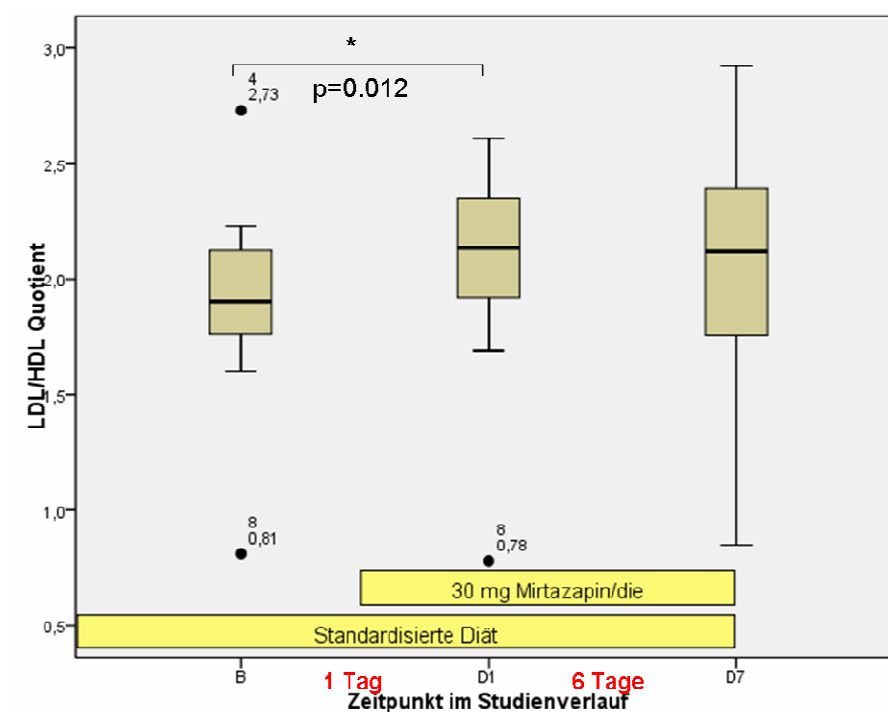


Abb. 22 LDL/HDL Quotient in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

Hinsichtlich der subchronischen Veränderungen des Lipoproteinprofils von B-D7 zeigte sich bei den durch das externe Labor prozessierten Proben eine gleichläufige Veränderung des Lipoproteinprofils zu den hausintern bearbeiteten Proben. Bei dem festgelegten Signifikanzniveau von 0.05 waren jedoch nur die Veränderungen des Gesamtcholesterins ($Z=-2.120$, $p=0.034$) und des HDL-Cholesterins ($Z=-2.197$, $p=0.028$) statistisch signifikant. Beim LDL-Cholesterin zeigte sich bei 9 von 12 Probanden eine sinkende Tendenz, die Triglyzeride erhöhten sich bei 8 von 12 Probanden. Damit ist die Veränderung des LDL-Cholesterins ($Z=-1.647$, $p=0.099$) und der Triglyzeride ($Z=-0.746$, $p=0.456$) gleichläufig zum hausinternen Labor, jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl gerade nicht mehr statistisch signifikant. Der Mittelwert des HDL-Cholesterins sank von 45.6 ± 6.0 mg/dl vor Beginn der Einnahme von Mirtazapin auf 42.4 ± 8.0 mg/dl nach der 7-tägigen Medikation mit dem Studienmedikament, das Gesamtcholesterin sank von 144.4 ± 24.4 auf 132.8 ± 22.0 mg/dl. Beim VLDL-Cholesterin ($Z=-0.353$, $p=0.724$) ließ sich keine signifikante Veränderung erkennen. Die prozentualen Anteile des LDL ($Z=-0.863$, $p=0.388$), HDL ($Z=-1.413$, $p=0.158$) und VLDL ($Z=-0.902$, $p=0.367$) sowie die Quotienten aus Chol/HDL ($Z=-1.218$, $p=0.223$) und LDL/HDL ($Z=-1.217$, $p=0.224$) veränderten sich durch die 7-tägige Einnahme von 30 mg/d Mirtazapin nicht statistisch signifikant.

3.1.2. Körpergewicht und Mirtazapin

Als sekundäre Zielvariable wurde der Einfluss von Mirtazapin auf das Körpergewicht unter einer standardisierten Diät untersucht. Die 2-seitige Signifikanztestung mittels Wilcoxon-Test zeigte, dass die standardisierte Diät während der 2-wöchigen Vorbereitungsphase vom Zeitpunkt P bis B zu einer statistisch signifikanten Gewichtsabnahme führte ($Z=-2.380$, $p=0.017$). Der Mittelwert des Gewichts sank von 72.9 ± 4.8 kg zum Zeitpunkt P auf 72.0 ± 4.5 kg zum Zeitpunkt B. Hierbei liegen jedoch nur 8 vollständige Wertepaare vor.

Unter Beibehaltung der standardisierten Diät kam es durch die 7-tägige Medikamenteneinnahme von B-D7 zu keiner statistisch signifikanten Veränderung des Gewichts ($Z=-1.906$, $p=0.057$). Das mittlere Gewicht von 72.4 ± 4.3 kg zum Zeitpunkt B blieb bis zum Zeitpunkt D7 (72.2 ± 4.3 kg) nahezu unverändert. Von 10 Probanden nahmen 7 an Gewicht ab, 2 Probanden nahmen an Gewicht zu. Bei einem Probanden ergab sich keine Veränderung des Körpergewichts.

Da jedoch zum Zeitpunkt B nur 10 Werte vorliegen, wurde derselbe Test mit den Werten von (B-1), (ein Tag vor B) herangezogen, um die statistische Power aufgrund der höheren Fallzahl zu verbessern. Unter Berücksichtigung der vollständigen Fallzahl von 12 Probanden zeigte sich eine statistisch signifikante Gewichtsabnahme von 74.40 ± 5.88 kg zu (B-1) auf 73.80 ± 5.78 kg zu D7 ($Z = -3.083$, $p = 0.002$). Es kam hierbei zu keiner Gewichtsveränderung zwischen P und (B-1).

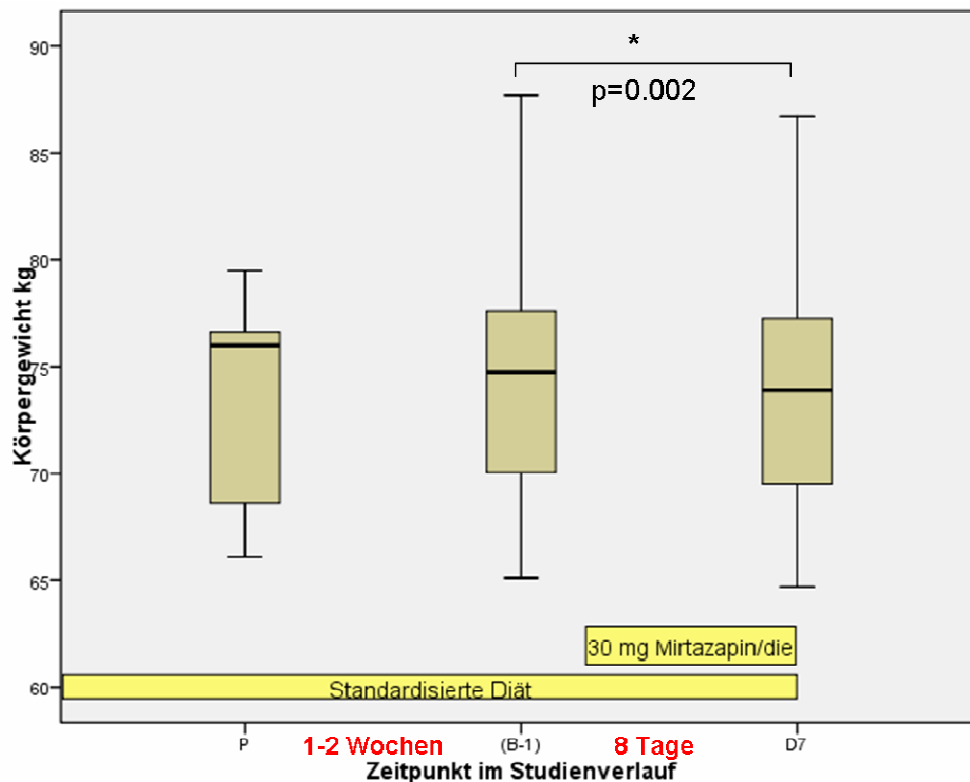


Abb. 23 Körpergewicht in kg in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [P=Pre-Baseline zu Beginn der standardisierten Ernährung, B-1=Baseline unter standardisierter Ernährung (1 Tag vor B), D7=subchronische Medikamentenwirkung]

Anhand der Einzelverläufe ergibt sich ein höchst gleichläufiges Bild der Gewichtsveränderung. Alle 12 Probanden nahmen von (B-1)-D7 an Körpergewicht ab. Der BMI sank von (B-1)-D7 statistisch signifikant ab ($Z = -3.059$, $p = 0.002$). Die Waist to Hip Ratio veränderte sich durch die 7-tägige Einnahme von Mirtazapin ((B-1)-D7) nicht ($Z = -0.235$, $p = 0.814$). Veränderungen der Waist to Hip Ratio zeigten im Vergleich zu Gewichtsveränderungen ein insgesamt sehr inhomogenes Bild. Bei 7 Probanden nahm die Waist to Hip Ratio zu, 5 Probanden wiesen eine Abnahme auf.

3.1.3. Appetit und Mirtazapin

Als weitere sekundäre Zielvariable interessierte, inwiefern sich durch Mirtazapin unter einer standardisierten Diät subjektive Veränderungen des Appetitempfindens ergeben.

Das Hungergefühl stieg als akute Reaktion auf die Einnahme des Studienpräparats statistisch signifikant von 35.5 ± 17.8 am Tag B auf 47.5 ± 19.2 am Tag D1 an ($Z = -2.580$, $p = 0.010$) und erreichte am dritten Tag einen maximalen Wert von 60.9 ± 20.5 ($Z = -2.825$, $p = 0.005$).

Am Tag D7 war das Appetitempfinden mit 46.3 ± 19.3 gegenüber dem Baselinewert zwar noch immer erhöht, zeigte jedoch aufgrund der hohen interindividuellen Unterschiede (siehe Abb. 35 für Einzelverläufe) keine statistische Signifikanz ($Z = -1.886$, $p = 0.059$). Der Appetitanstieg zu D3 zeigte sich bei 11 von 12 Probanden, nur 1 Proband gab ein geringeres Hungergefühl als vor der Einnahme des Medikaments an.

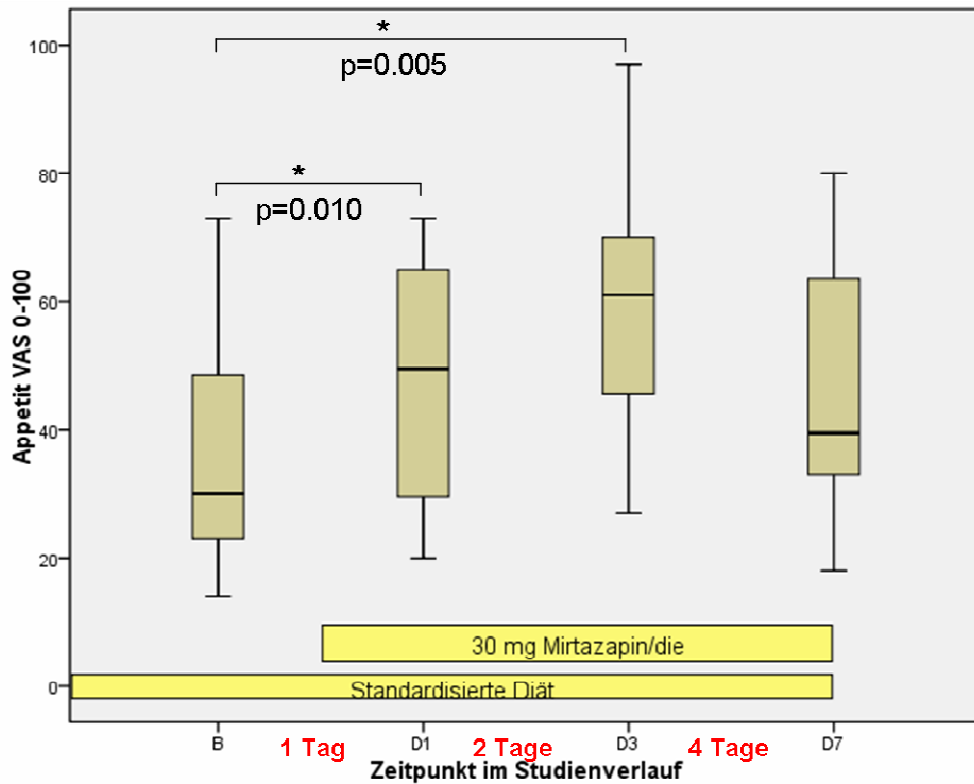


Abb. 24 Appetitempfinden auf einer VAS von 0-100 (0=kein Appetit, 100=großer Appetit) in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D3=subakute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

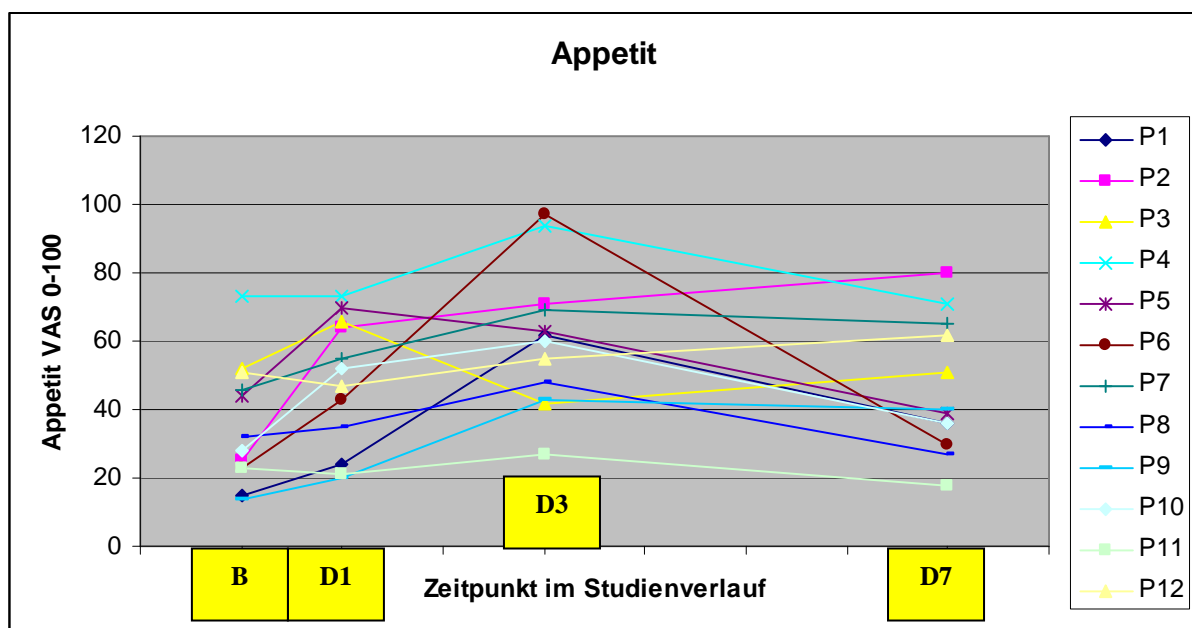


Abb. 25 Einzelverläufe des Appetits auf einer VAS von 0-100 in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D3=subakute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

Der Appetit auf fettige Speisen stieg von B bis D1 an, zeigte zu D3 ein Maximum und sank zu B7 wieder ab. Zu allen 3 Zeitpunkten war der Appetit auf fettige Speisen gegenüber dem Baselinewert erhöht, statistische Signifikanz zeigte sich jedoch nur zwischen B und D3 ($Z=-2.314$, $p=0.021$), mit einem Anstieg von 43.3 ± 23.6 auf 64.9 ± 27.3 . Auch hierbei kam es zu erheblichen interindividuellen Unterschieden zwischen den einzelnen Probanden (siehe Einzelverläufe). 2 Probanden zeigten außerdem extrem hohe Werte am 7. Studientag.

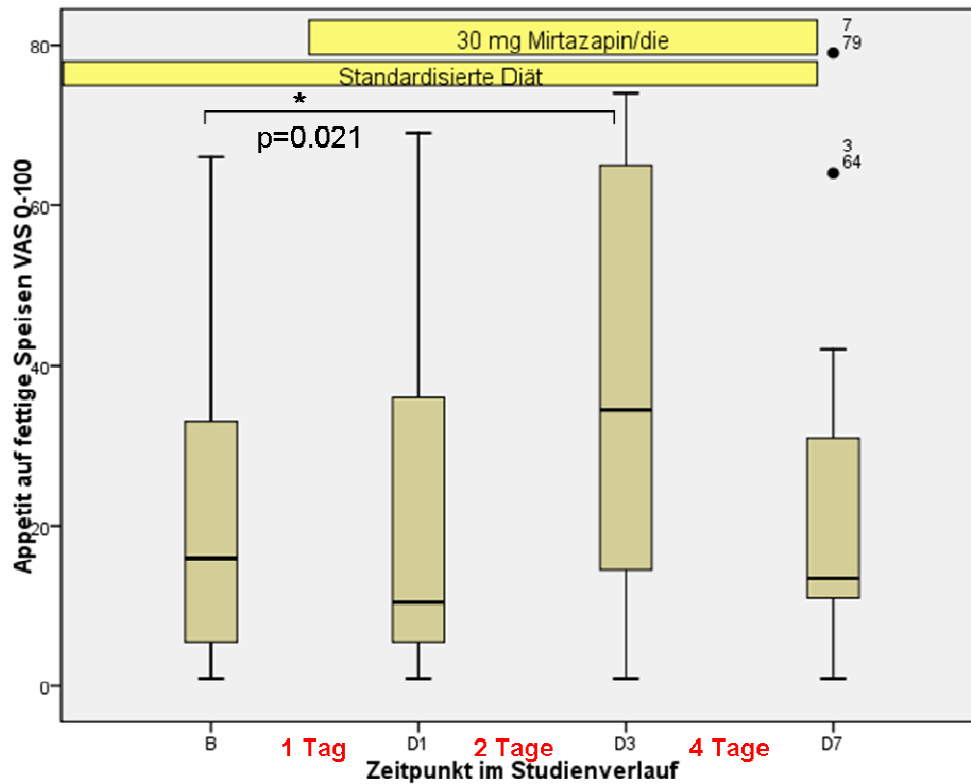


Abb. 26 Appetit auf **fettige Speisen** auf einer VAS von 0-100 (0=kein Appetit, 100=großer Appetit) in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D3=subakute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

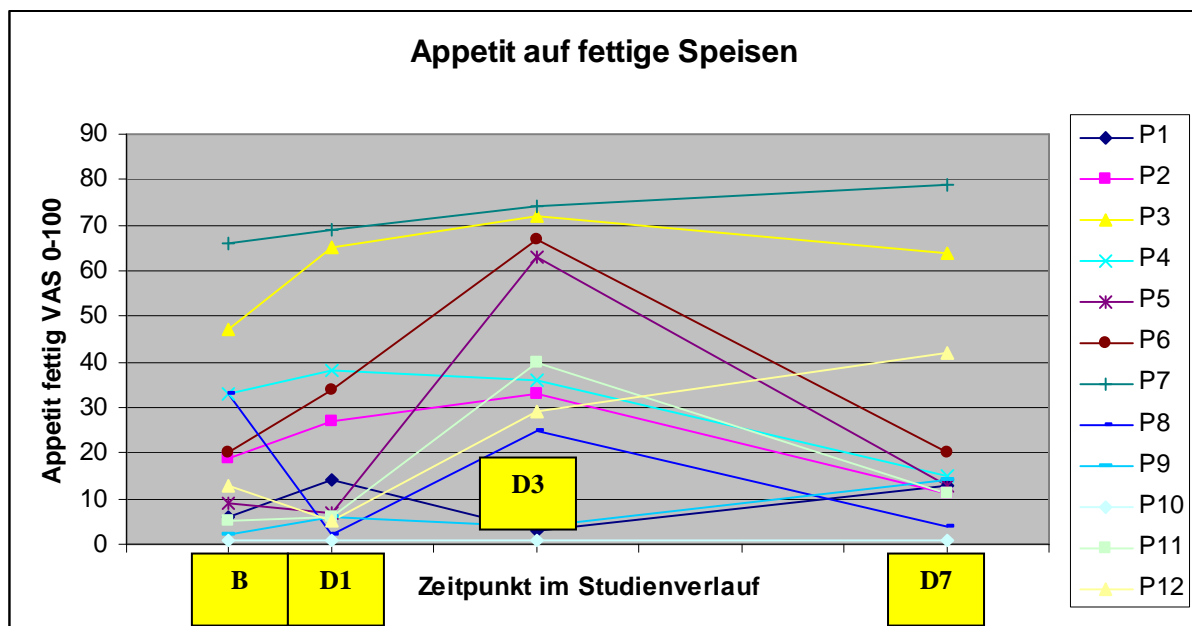


Abb. 27 Einzelverläufe des Appetits auf **fettige Speisen** auf einer VAS von 0-100 in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D3=subakute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

Der Appetit auf süße Speisen stieg in Analogie zum Appetit auf fettige Speisen von B bis D1 an, zeigte zu D3 ein Maximum und sank zu B7 wieder ab. Zu allen 3 Zeitpunkten war der Wert gegenüber dem Baselinewert erhöht, statistische Signifikanz zeigte sich bei einem Anstieg von 34.1 ± 22.6 auf 50.1 ± 29.3 jedoch nur zwischen B und D3 ($Z=-2.355$, $p=0.019$).

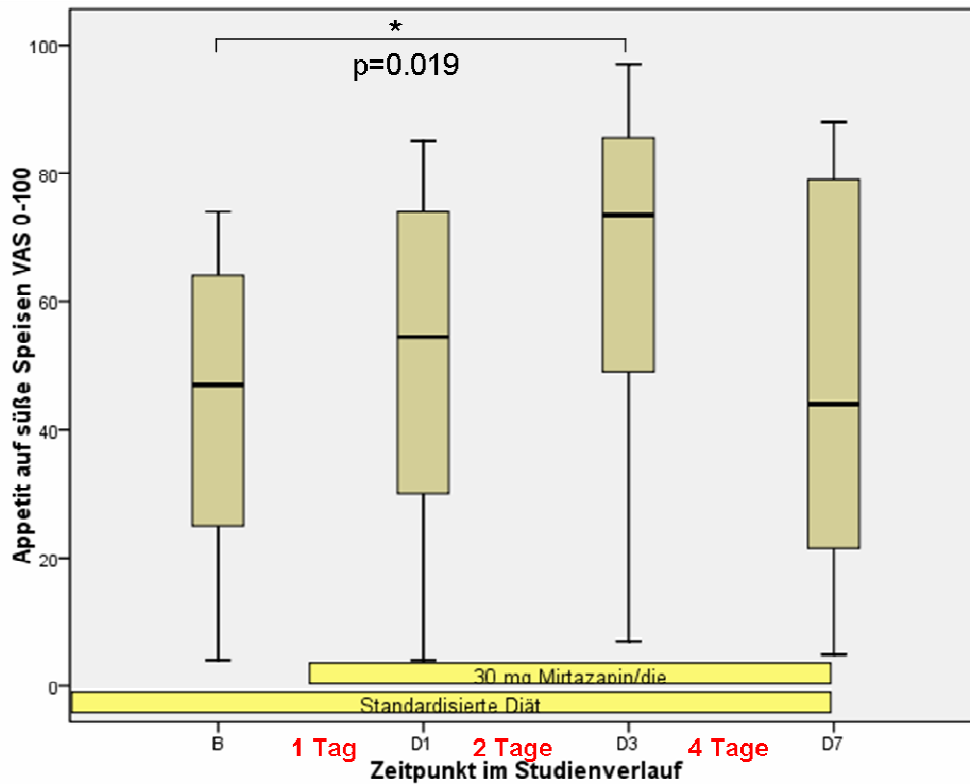


Abb. 28 Appetit auf **süße Speisen** auf einer VAS von 0-100 (0=kein Appetit, 100=großer Appetit) in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D3=subakute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

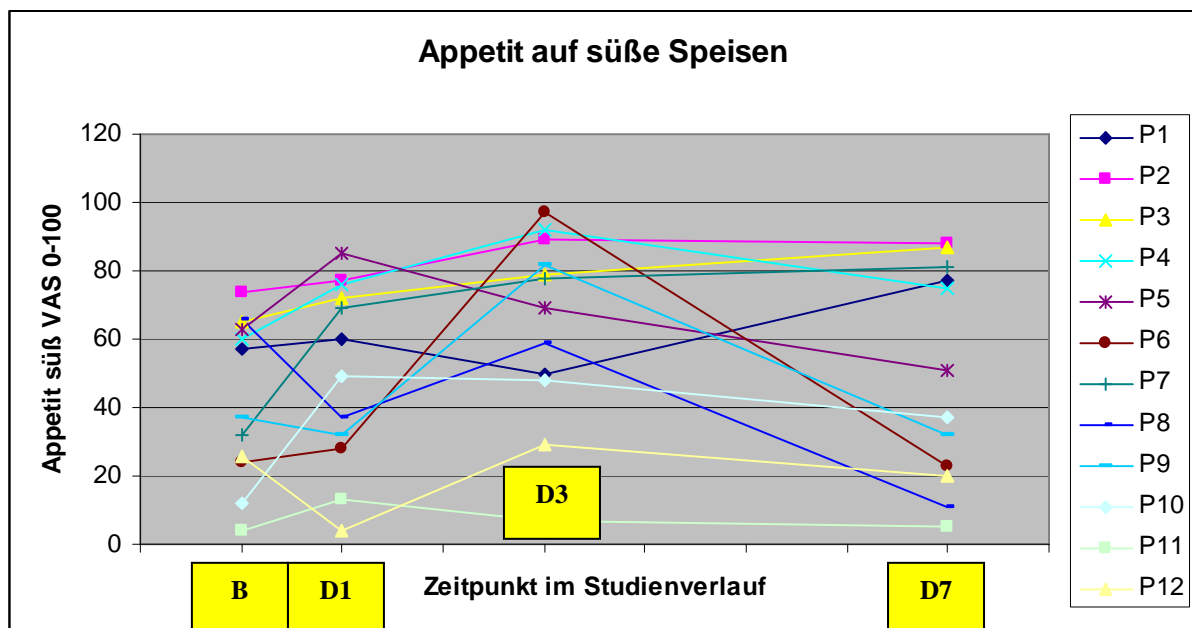


Abb. 29 Einzelverläufe des Appetits auf **süße Speisen** auf einer VAS von 0-100 in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt [B=Baseline unter standardisierter Ernährung, D1=akute Medikamentenwirkung, D3=subakute Medikamentenwirkung, D7=subchronische Medikamentenwirkung]

Der Appetit auf salzige Speisen zeigte einen leichten Anstieg, es fehlte jedoch statistische Signifikanz.

Im Gegensatz zur schnellen Appetitveränderung von Zeitpunkt B bis D3 als akute Medikamentennebenwirkung veränderte sich das Lipoproteinprofil erst nach der 7-tägigen Medikamentengabe statistisch signifikant. Daraus ergab sich die Frage, ob frühe Veränderungen des Appetits mit einer späteren Veränderung des Lipoproteinprofils korrelieren und damit einen prädiktiven Faktor diesbezüglich darstellen könnten. Ein Zusammenhang zwischen einer frühen Appetitsteigerung und einem späteren Ansteigen der Triglyzeride konnte jedoch weder auf explorativer (Streudiagramm) noch auf interferenzieller Ebene (Korrelationskoeffizient nach Pearson=0.360, $p=0.250$) bestätigt werden.

Insgesamt gesehen ergab sich kein Zusammenhang zwischen Veränderungen des Lipoproteinprofils, des Körpergewichts und des Appetits. Ebenso wenig zeigte sich bei der Korrelation der Differenzen bezüglich der größten Veränderungen der oben genannten Parameter statistische Signifikanz.

Alle gemessenen Einzelwerte sind dem Tabellenanhang zu entnehmen, die statistisch signifikanten Werte sind rot markiert.

3.2. Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt gesehen verursachte die 7-tägige Einnahme von Mirtazapin bei gesunden Probanden sowohl eine quantitative Veränderung des Gesamtcholesterins als auch erhebliche qualitative Veränderungen der einzelnen Lipidfraktionen.

In den hausintern verarbeiteten Proben zeigte das Gesamtcholesterin ein statistisch signifikantes mittleres prozentuelles Absinken von $-7.9 \pm 6.8 \%$ ($p=0.005$), das LDL-Cholesterin verminderte sich um statistisch signifikante $-9.4 \pm 7.8 \%$ ($p=0.008$) und das HDL-Cholesterin sank im Mittel um einen ebenfalls statistisch signifikanten Wert von $-8.9 \pm 7.0 \%$ ($p=0.004$). Die Triglyzeride zeigten hingegen einen statistisch signifikanten mittleren prozentuellen Anstieg von $+9.2 \pm 14.5 \%$ ($p=0.044$). Dabei zeigte die Verteilung der Lipidwerte bei einem Großteil der Probanden einen übereinstimmenden Verlauf. Hinsichtlich

der akuten metabolischen Effekte des Studienmedikaments innerhalb von 12 Stunden zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung des Lipoproteinprofils, es zeichnete sich jedoch bereits nach der erstmaligen Medikamenteneinnahme der sinkende Trend des Gesamtcholesterins, LDL- und HDL-Cholesterins sowie die steigende Tendenz der Triglyzeride ab.

In den extern prozessierten Proben zeigten sich durch das genauere Verfahren der Lipidelektrophorese bereits nach der einmaligen Einnahme von Mirtazapin statistisch signifikante Veränderungen des Lipoproteinprofils. Der prozentuale Anteil des LDL nahm um $+2.4 \pm 3.7$ % zu ($p=0.034$), der prozentuale Anteil des HDL nahm um -5.0 ± 4.6 % ab ($p=0.008$). Der prozentuale Anteil sowie der absolute Wert des VLDL zeigten eine nicht signifikante steigende Tendenz. In Analogie zum hausinternen Labor sanken die absoluten Werte des HDL, während die Triglyzeride einen Anstieg zeigten. Gesamtcholesterin und LDL stiegen leicht an und veränderten sich damit gegenläufig zu den hausintern prozessierten Proben. Der Quotient aus Cholesterin und HDL nahm um statistisch signifikante $+5.4 \pm 5.0$ % zu ($p=0.010$), der Quotient aus LDL und HDL nahm um $+8.0 \pm 8.0$ % zu ($p=0.012$). Bezüglich der subchronischen Veränderungen zeigten alle extern bestimmten Werte eine gleichläufige Veränderung zu den hausintern verarbeiteten Proben. Statistische Signifikanz fand sich jedoch nur beim Gesamtcholesterin -6.4 ± 8.9 % ($p=0.034$) und beim HDL -10.3 ± 14.7 % ($p=0.028$). Das zusätzlich bestimmte VLDL sowie die Quotienten aus Gesamtcholesterin/HDL und LDL/HDL zeigten keine signifikante Veränderung nach der 7-tägigen Einnahme von Mirtazapin im Vergleich zum Baselinewert.

Unter Beibehaltung der standardisierten Diät der Vorbereitungsphase kam es durch die 7-tägige Einnahme von 30 mg/d Mirtazapin zu einer statistisch signifikanten Abnahme des Körpergewichts um -0.8 ± 0.5 % ($p=0.002$). Die Waist to Hip Ratio nahm um $+0.9 \pm 5.4$ % zu, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0.814$).

Hinsichtlich des subjektiven Hungergefühls zeigte sich auf einer Skala von 0-100, wobei 100 das größtmögliche und 0 das kleinstmögliche Hungergefühl darstellt, ein statistisch höchst signifikanter Anstieg von $+44.2 \pm 48.7$ % ($p=0.010$) als akute Reaktion auf die Einnahme des Studienpräparats. Am 3. Tag erreichte der Appetit ein Maximum ($p=0.005$), am 7. Tag war der Appetit zwar noch immer deutlich über dem Wert vor Beginn der

Medikamenteneinnahme, war jedoch gerade nicht mehr als statistisch signifikant zu werten ($p=0.059$).

Der Appetit auf süße ($p=0.021$) sowie auf fettige ($p=0.019$) Speisen zeigte sich nur an Tag 3 gegenüber dem Baselinewert statistisch signifikant erhöht. Veränderungen des Appetits auf salzige Speisen zeigten zu keinem Zeitpunkt statistische Signifikanz.

Im Rahmen der statistischen Auswertung fiel auf, dass das Appetitempfinden durch die Einnahme von Mirtazapin einen sehr schnellen Anstieg zeigte. Im Gegensatz dazu veränderten sich die Lipidwerte (mit Ausnahme der prozentualen Lipidfraktionen) generell langsamer und die Veränderung war erst nach einer 7-tägigen Medikamentengabe als statistisch signifikant zu werten. Diese Beobachtung führte zu der Frage, ob eine frühzeitige Appetitsteigerung durch die Einnahme von Mirtazapin eventuell als prädiktiver Faktor für eine spätere Veränderung des Fettstoffwechsels dienen könnte. Insbesondere interessierte, ob ein Appetitanstieg auf süße und fettige Speisen mit einem späteren Anstieg der Triglyzeridwerte in einem positiven Zusammenhang steht. Ein diesbezüglicher Zusammenhang konnte jedoch weder auf explorativer Ebene mit Streudiagrammen noch auf interferenzieller Ebene mit Korrelationskoeffizienten bestätigt werden. Auch das Körpergewicht und das Appetitempfinden zeigten keine Korrelation mit Veränderungen des Lipoproteinprofils. Zusätzlich wurden die Differenzen der größten Veränderungen im Vergleich zur Baselinemessung gebildet und miteinander korreliert. Auch hierbei zeigte sich bei keinem der Parameter ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

4. Diskussion

4.1. Metabolische Veränderungen unter Mirtazapineinnahme

Die medikamentöse Behandlung depressiver Erkrankungen mit Mirtazapin wird in Studien mit Störungen der Appetitregulation [92], einer erheblichen Zunahme des Körpergewichts [31, 38, 45, 58, 78, 91] sowie Lipidstoffwechselstörungen in Verbindung gebracht [45, 78]. Da es durch die Einnahme von Mirtazapin meist zu einer erheblichen Gewichtszunahme kommt, bleibt unklar, ob Lipidstoffwechselstörungen sekundär durch die Gewichtszunahme entstehen oder primär als Medikamentennebenwirkung unabhängig von der Gewichtszunahme auftreten. Auch depressive Erkrankungen selber gehen mit Veränderungen der körperlichen Aktivität, des Appetits und des Essverhaltens einher [62]. Um den direkten Einfluss von Mirtazapin auf den Stoffwechsel zu untersuchen, bedarf es deswegen insbesondere Studien an gesunden Probanden. Nur dadurch kann der medikamentöse Einfluss von Mirtazapin auf Lipidstoffwechsel, Appetit und Gewicht von depressionsassoziierten Einflussgrößen auf diese Parameter differenziert werden. Bisher wurde noch kein gewichtsunabhängiger Effekt von Mirtazapin auf den Lipidstoffwechsel beschrieben [18, 69, 78].

In einer Längsschnitterhebung mit mehreren Messzeitpunkten wurde der Einfluss einer 7-tägigen oralen Einnahme von 30 mg/d Mirtazapin auf den Fettstoffwechsel, das Körpergewicht, die Waist to Hip Ratio sowie das Appetitempfinden von 12 gesunden, kaukasischen, männlichen Probanden im Alter zwischen 20 und 25 Jahren überprüft. Um die Einflussgrößen der Ernährung und Bewegung auf Fettstoffwechsel und Körpergewicht konstant zu halten, wurde diese Studie unter sehr standardisierten Bedingungen durchgeführt. Dies ist die erste Studie, die die metabolischen Wirkungen von Mirtazapin bei gesunden Probanden in einem streng standardisierten Studiensetting in Bezug auf Ernährung und Aktivitätsrhythmus untersucht.

Da es während der zweiwöchigen Vorbereitungsphase unter identischer Ernährung und Lebensführung nicht zu Veränderungen des Lipoproteinprofils kam, kann die quantitative Veränderung des Gesamtcholesterins sowie die qualitative Veränderung der einzelnen Lipidfraktionen (Triglyzeride, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und VLDL-Cholesterin)

im Rahmen der Einnahme von Mirtazapin mit sehr großer Wahrscheinlichkeit auf die pharmakologische Wirkung des Studienpräparats zurückgeführt werden.

Das Gesamtcholesterin, das LDL-Cholesterin sowie das antiatherogene HDL-Cholesterin ließen im Vergleich zum Baselinewert (B) nach 7 Tagen (D7) eine statistisch signifikante Verminderung erkennen. Das VLDL-Cholesterin sowie die Quotienten aus Gesamtcholesterin/HDL und LDL/HDL veränderten sich durch die 7-tägige Einnahme von 30 mg/d Mirtazapin nicht statistisch signifikant. Somit ist das absinkende HDL- und LDL-Cholesterin nicht auf die Verminderung des Gesamtcholesterins zurückzuführen. Die Triglyzeride zeigten einen statistisch signifikanten Anstieg. Dabei zeigten die Einzelverläufe der Blutfettveränderungen in unserer Studienpopulation eine sehr homogene Veränderung.

Bisher gibt es an gesunden Probanden nur eine Studie zu Lipidstoffwechselstörungen unter einer Mirtazapineinnahme. Hierbei fiel im Rahmen einer Therapie mit 30 mg/d Mirtazapin eine signifikante Zunahme der Plasma-Triglyzeride und des Gesamtcholesterins auf, die jedoch, im Gegensatz zu unserer Studie, in einem positiven Zusammenhang mit einer Erhöhung des Körpergewichts stand [78]. Unsere Beobachtungen konnten die erhöhten Triglyzeridspiegel, die im Rahmen vorangegangener Studien beschrieben wurden, bestätigen. Unsere Ergebnisse bezüglich des Gesamtcholesterins differieren jedoch erheblich von anderen Studienergebnissen, da Mirtazapin bisher eher mit einem Anstieg des Gesamtcholesterins in Zusammenhang gebracht wurde [45, 78]. Bezüglich Veränderungen des HDL- und LDL-Cholesterins gibt es laut einer sehr aktuellen Studie Hinweise, dass die Richtung der Veränderung von dem klinischen Ansprechen auf Mirtazapin abhängt. Während sich bei Non-Respondern das LDL um +0.56 mmol/l erhöhte, wurde bei Respondern eine Verminderung um -0.06 mmol/L beobachtet. Ebenso verschlechterte sich der LDL/HDL-Quotient bei Non-Respondern um +0.8 während sich bei Respondern eine Verbesserung um -0.5 ergab [45]. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte darin gesehen werden, dass sich in der beschriebenen Studie das Lipoproteinprofil nur bei den Respondern verbesserte und am ehesten auf die sich normalisierende Stresshormonachse zurückgeführt werden kann. Bei den Non-Respondern zeigten sich mit einer Zunahme des LDL/HDL-Quotienten ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie. Ähnlich der Non-Responder, bei denen sich keine Verbesserung der Stressantwort und damit des Lipidmetabolismus durch Mirtazapin ergab, handelte es sich in unserer Studie um gesunde Probanden, bei denen primär keine Kortisolüberproduktion bestand. Dies könnte darauf hinweisen, dass eine Verbesserung des Lipoproteinprofils eher auf die Normalisierung

der HPA- Achsenüberaktivität im Rahmen der depressiven Erkrankung als auf die direkte pharmakologische Wirkung von Mirtazapin zurückzuführen ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Studienlage bezüglich der Lipidstoffwechselstörungen unter Mirtazapin inhomogen ist. Während in den meisten Studien eine Erhöhung der Triglyzeridspiegel [60, 68] beobachtet werden konnte, differieren die Ergebnisse in Bezug auf Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin erheblich von Studie zu Studie. Veränderungen des Lipidstoffwechsels wurden jedoch in allen vorangegangenen Studien immer in positiver Korrelation zu einem Anstieg des Körpergewichts beobachtet [45]. Im Gegensatz dazu konnten wir trotz eines Anstiegs der Triglyzeride sowie einer Verminderung des kardioprotektiven HDL-Cholesterins eine Gewichtsabnahme verzeichnen.

Hinsichtlich der akuten metabolischen Effekte nach der einmaligen Einnahme von Mirtazapin innerhalb von 12 Stunden zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung der Absolutwerte des Lipoproteinprofils, es zeichnete sich jedoch bereits am ersten Tag der sinkende Trend von Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin sowie die steigende Tendenz der Triglyzeride ab. In den extern prozessierten Proben zeigten sich durch das genauere Verfahren der Lipidelektrophorese hingegen bereits nach der einmaligen Einnahme von Mirtazapin statistisch signifikante Veränderungen des prozentualen Anteils von LDL-, und HDL-Cholesterin sowie der Quotienten aus Cholesterin/HDL und LDL/HDL. Der prozentuale Anteil des LDL nahm zu, der prozentuale Anteil des HDL nahm hingegen ab. Der prozentuale Anteil sowie der absolute Wert des VLDL zeigten eine nicht signifikante steigende Tendenz. Der Quotient aus Cholesterin/HDL sowie der Quotient aus LDL/HDL nahmen statistisch signifikant zu.

Während bis dato keine vergleichbaren Studien zu akuten Stoffwechselveränderungen unter Mirtazapintherapie am Menschen vorliegen, weisen in vitro Studien an humanen Zellkulturen auf sehr kurzfristige Stoffwechselveränderungen auf molekularer Ebene hin. An humanen Leberzellkulturen wurde in vitro bereits nach 24 h eine Veränderung des Zellmetabolismus durch den Einfluss von Mirtazapin beobachtet. Mirtazapin führt demnach zur Aktivierung von sterol regulatory-element binding proteins (SREBP)-Transkriptionsfaktoren in humanen Leberzellen [94] sowie Gliazellen von Menschen und Ratten [93]. Die Aktivierung von SREBP-Transkriptionfaktoren resultiert wiederum in einer Hochregulation von Genen der Cholesterin- und Fettsäurebiosynthese in der Leber [94]. Dieser direkte Einfluss von

Mirtazapin auf die Genexpression könnte möglicherweise auch einen Erklärungsansatz für die in unserer Studie beobachtete gewichtsunabhängige Dyslipidämie darstellen.

Unsere Studie konnte also aufzeigen, dass die bisher nur in Zellkulturen beschriebenen kurzfristigen Veränderungen des Fettstoffwechsels durch Mirtazapin auch am Menschen stattfinden. Bereits 10 Stunden nach der erstmaligen Einnahme von Mirtazapin zeigte sich in der Lipidelektrophorese eine signifikante Veränderung der qualitativen prozentualen Zusammensetzung der Lipoproteine mit einem, im Vergleich zum Baselinewert erniedrigten HDL und erhöhten LDL.

Eine Dysregulation des Lipidmetabolismus ist eine wichtige Komponente des metabolischen Syndroms und ist assoziiert mit der Entwicklung einer Insulinresistenz und nichtalkoholischen Fettleber [94]. Die Eigenschaften des ernährungsbedingten metabolischen Syndroms weisen dabei auffällig viele Parallelen zum medikamenteninduzierten Phänotyp auf [12]. Die Pathogenese des ernährungsbedingten metabolischen Syndroms ist noch nicht gänzlich verstanden, aber auch hier gibt es zunehmende Hinweise, dass SREBP, ähnlich wie beim medikamenteninduzierten Typ, eine Rolle in der Pathogenese spielen könnte [8]. Die Aktivierung von SREBP, ob durch eine Antidepressivatherapie oder durch Lifestyle-Faktoren wie Fehlernährung und Bewegungsmangel, scheint somit eine gemeinsame Endstrecke der Pathogenese des metabolischen Syndroms darzustellen. Die in unserer Studie beobachtete medikamenteninduzierte Konstellation aus erhöhten Triglyzeridspiegeln und erniedrigtem antiatherogenen HDL-Cholesterin beobachtet man oft im Rahmen des Diabetes mellitus Typ 2. Diese Form der Dyslipidämie ist für ihre besonders aggressive endothelschädigende Potenz bekannt [70].

Einen weiteren bisher nicht beschriebenen Aspekt der Einnahme von Mirtazapin stellt das signifikant absinkende Gesamtcholesterin in der vorliegenden Studie dar [60, 78]. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass depressive Erkrankungen mit Störungen des Cholesterinstoffwechsels assoziiert sind [10, 84]. Insbesondere erniedrigte Plasmacholesterinspiegel stehen hierbei mit einem erhöhten Risiko für depressive Störungen sowie einem höheren Schweregrad und Rezidivrisiko in einem positiven Zusammenhang [83]. Die zugrunde liegende Ursache wird in einer Störung des Serotoninstoffwechsels im Gehirn infolge niedriger Serumcholesterinspiegel vermutet [69]. Es gibt jedoch Hinweise, dass sich bei Patienten, die gut auf eine antidepressive medikamentöse Behandlung ansprechen (Responder), das Lipoproteinprofil verbessert, während sich bei Non-Respondern im Rahmen der medikamentösen Therapie sogar eine Verschlechterung des atherogenen Lipidprofils

ergibt [45]. Es wäre demnach vorstellbar, dass mirtazapininduzierte Dyslipidämien insbesondere bei Non-Respondern ein Problem darstellen könnten. Während sich nämlich bei Respondern durch die Remission das kardiovaskuläre Risiko reduziert, verbessert sich zudem das Lipidprofil. Demgegenüber haben Non-Responder ein doppeltes Risiko, zum einen durch ihre Erkrankung und zum anderen durch die medikamenteninduzierte Dyslipidämie.

Veränderungen des Lipoproteinprofils durch die Einnahme von Mirtazapin ergeben sich in der vorliegenden Studie sowohl unabhängig von der Ernährung als auch unabhängig von Veränderungen des Körpergewichts und der Waist to Hip Ratio. Dies steht im Gegensatz zu der bisher gängigen Theorie, dass Störungen im Lipidstoffwechsel nicht primär durch das Medikament, sondern eher durch die pharmakainduzierte Gewichtszunahme verursacht werden [119]. Ein besonderes Augenmerk sei hierbei auf die Waist to Hip Ratio gelegt, die Rückschlüsse auf den Fettverteilungstyp erlaubt. Ein Wert über 1.0 beim Mann und über 0.85 bei der Frau weist auf ein Übermaß an abdominellem Fett hin. Das viszerale Bauchfett nimmt durch seine insulinmodulierende Wirkung an der Leber [4] sowie durch die Freisetzung vieler proinflammatorischer Zyto- und Adipokine eine zentrale Stellung in der Pathogenese des metabolischen Syndroms ein. Auch bei depressiven Patienten wurden wiederholt erhöhte Werte der proinflammatorischen Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und IL-1 gemessen [48]. Eine Überproduktion von Zytokinen, insbesondere von IL-6 wirkt sich auch negativ auf den Lipidstoffwechsel aus [90]. Deswegen wurde bisher angenommen, dass Antidepressiva erst über eine Gewichtszunahme mit besonderem Augenmerk auf eine Zunahme des viszeralen Bauchfetts dyslipidämisch wirken. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass auch depressive Störungen an sich mit einem vermehrten viszeralen Fettanteil einhergehen [49]. Obwohl das Körpergewicht jedoch während der 7-tägigen Einnahme von Mirtazapin in unserer Studie statistisch signifikant absank und sich bezüglich der Waist to Hip Ratio keine Veränderungen zeigten, ergab sich eine erhebliche Verschlechterung des Lipidprofils mit einem Absinken des antiatherogenen HDL-Cholesterins und einem Anstieg der Triglyzeridspiegel im Sinne einer Konstellation, die für den Typ 2 Diabetes melitus typisch ist [70].

Da bisher noch keine verlässlichen Daten vorliegen, die die Hypothese unterstützen, dass Mirtazapin eine Veränderung des Fettstoffwechsels ohne Veränderungen des Körpergewichts, der Ernährung und des Energieverbrauchs induziert [69], konnten wir erstmals diese schon oftmals geäußerte Annahme beweisen. Hierbei ist anzumerken, dass der gewichts-

unabhängige Einfluss von Mirtazapin auf den Lipidstoffwechsel im Gegensatz zur Wirkung von Mirtazapin auf den Zuckerstoffwechsel steht. Trotz einer signifikanten Gewichtszunahme wurde unter Mirtazapintherapie eine verbesserte Glukosetoleranz im oralen Glukose-Toleranz-Test (OGTT) über 4 Stunden beschrieben [38]. Ein Erklärungsansatz hierfür ist eine verminderte Kortisolausschüttung durch die Normalisierung der Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse im Rahmen der Mirtazapintherapie [101].

Im Gegensatz zu unserer Studie, in der die Probanden statistisch signifikant an Gewicht verloren, ließ sich in allen Studien zum Einfluss von Mirtazapin auf das Körpergewicht eine statistisch signifikante Zunahme verzeichnen [58, 78]. Besonders problematisch an dieser Gewichtszunahme, vor allem in Bezug auf die Patientencompliance ist, dass Mirtazapin oft schon zu Beginn der Therapie, also vor der stimmungsaufhellenden Wirkung, zu einer erheblichen Gewichtszunahme führt [66]. In einer 2010 durchgeführten Metaanalyse mit 1173 Fällen und 1173 Kontrollen wurde unter einer Therapie mit Mirtazapin eine statistisch signifikante Gewichtszunahme beschrieben ($p=0.0001$). Als akute Reaktion auf die Mirtazapineinnahme (d.h. 4-12 Wochen) wurde ein mittlerer Anstieg des Körpergewichts um +1.74 kg verzeichnet, als chronische Reaktion (d.h. ≥ 4 Monate) nahm die Mirtazapingruppe um 2.58 kg zu [103]. Da sich unsere Studie nur über einen Beobachtungszeitraum von 7 Tagen erstreckt, ist die Vergleichbarkeit des Gewichtsverlaufs mit anderen Studien eingeschränkt. Jedoch wurde in vorangegangenen Studien unter Mirtazapineinnahme beobachtet, dass sich der Trend des Gewichtsverlaufs der ersten Woche auch im weiteren Therapieverlauf fortsetzt [39, 78]. Deshalb ist davon auszugehen, dass sich die Gewichtsabnahme unserer Probanden auch in den folgenden Wochen bestätigt hätte, wäre die Mirtazapineinnahme und standardisierte Ernährung fortgesetzt worden. Als zugrunde liegender Mechanismus einer Gewichtszunahme unter Psychopharmakatherapie wird eine Veränderung der Neurotransmitterhomöostase im Gehirn angenommen. Die durch Mirtazapin induzierte Gewichtszunahme wird im Wesentlichen auf Veränderungen im noradrenergen, dopaminergen und histaminergen System zurückgeführt [79, 103]. Da die Neurotransmitterbalance im Gehirn einen wesentlichen Einfluss auf endokrine Regelkreise ausübt, werden auch endokrine Veränderungen wie Leptinresistenz und erhöhte Konzentrationen von inflammatorischen Zytokinen wie TNF- α als Ursache von Appetit- und damit Gewichtsschwankungen unter Psychopharmakatherapie diskutiert [119]. Beispielsweise soll Serotonin einen gewissen regulierenden Einfluss auf das Verhältnis der Kohlenhydrat- und

Proteinaufnahme ausüben. Eine oft beschriebene Nebenwirkung von Medikamenten wie Mirtazapin, die den Serotoninspiegel im Gehirn erhöhen, ist das „carbohydrate craving“, also ein vermehrter Appetit auf kohlenhydrathaltige Speisen [103]. Auch scheint ein Zusammenhang zwischen der medikamenteninduzierten SREBP- Aktivierung und einer Gewichtszunahme unter Psychopharmakatherapie zu bestehen [94]. Alle diese Veränderungen des Neurotransmitter-, Zytokin- und Hormonhaushalts scheinen eine Störung der Appetitregulation im Hypothalamus zu verursachen [102].

Diese Theorie lässt sich auch gut mit unseren Beobachtungen bezüglich Veränderungen der Appetitregulation während der 7-tägigen Einnahme von Mirtazapin vereinbaren. In der vorliegenden Studie wurde, verglichen mit dem Baseline-Wert, eine statistisch höchst signifikante Zunahme des subjektiven Hungergefühls bis zum dritten Tag der Medikamenteneinnahme beobachtet. Am siebten und letzten Tag war das Hungergefühl im Vergleich zum Baseline-Wert zwar noch immer höher, zeigte jedoch gerade keine statistische Signifikanz mehr. Auch zeigte sich sowohl der Appetit auf fettige als auch auf süße Speisen am dritten Tag der Mirtazapintherapie im Vergleich zum Baselinewert statistisch signifikant erhöht. Unsere Ergebnisse lassen sich also sehr gut mit den Beobachtungen vorangegangener Studien vereinbaren. Unter Mirtazapineinnahme wurde eine signifikante Erhöhung des Hungergefühls im Vergleich zu Placebo beobachtet [92]. Insbesondere ein erhöhtes Verlangen nach süßen und fettigen Speisen ist eine beschriebene Nebenwirkung einiger Antidepressiva [53]. Dieses unter vielen Psychopharmaka auftretende Phänomen wurde 1973 erstmals für das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin unter dem Terminus „carbohydrate craving“ beschrieben [86].

Im Unterschied zu der vorliegenden Studie wies die Appetitzunahme in den meisten bisher durchgeführten Studien jedoch eine positive Korrelation zu einer Erhöhung des Körpergewichts auf [119]. Ein Erklärungsansatz für die fehlende Gewichtszunahme in unserer Studie könnte die standardisierte Ernährung und körperliche Aktivität darstellen. Trotz des vermehrten Appetits durften die Probanden nicht mehr Kalorien aufnehmen. Ferner wurde die tägliche moderate Bewegung von einer Stunde beibehalten. Da Mirtazapin auch mit einer erheblichen Sedierung einhergeht [13], könnte in vorangegangenen Studien auch die dadurch verminderte körperliche Aktivität für die Gewichtszunahme mitverantwortlich gewesen sein.

Insgesamt gesehen deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass durch eine konstante Lebensführung mit einer standardisierten Ernährung und moderaten Ausdauerbelastung eine Gewichtszunahme durch Mirtazapin verhindert werden könnte.

Demgegenüber sind jedoch Veränderungen des Lipidstoffwechsels zu stellen, die sich in der vorliegenden Studie trotz einer Gewichtsabnahme und einem standardisierten Bewegungsprogramm nicht verhindern ließen. Hierbei ist jedoch auch zu bedenken, dass in unserer Studie erstens nur der kurzfristige Verlauf berücksichtigt wurde und zweitens insbesondere depressive Patienten Schwierigkeiten haben könnten, trotz des Appetitanstiegs nicht mehr Nahrung als vor der Medikamenteneinnahme aufzunehmen. Interessant ist ferner, dass Gewichtsveränderungen in der ersten Woche unter einer Therapie mit Antidepressiva einen starken Vorhersageeffekt bezüglich des Gewichtsverlaufs in den folgenden 6 Wochen haben [39]. Ob dies auch für Veränderungen des Lipidstoffwechsels zutrifft, ist bis dato noch nicht bekannt. Insbesondere in Anbetracht der Verordnungshäufigkeit von Antidepressiva sowie der langen Therapiedauer wären weitere Studien hierzu wünschenswert. Es sei insbesondere darauf hingewiesen, dass depressive Patienten ohnehin ein höheres Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen haben. Medikamenteninduzierte metabolische Störungen wie Dyslipidämie, Insulinresistenz und Adipositas könnten das Risikoprofil dieser Patientengruppe in erheblichem Ausmaß verschlechtern [12, 63, 109].

Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass eine umfassende Aufklärung über Appetitveränderungen durch die Einnahme dieses Präparats von essenzieller Bedeutung zur Vorbeugung einer erheblichen Gewichtszunahme sein könnte. Im Gegensatz dazu lassen sich Veränderungen des Lipidstoffwechsels durch eine adäquate Ernährung sowie moderaten aeroben Ausdauersport vermutlich nicht vermeiden und ergeben sich unabhängig von Veränderungen des Körpergewichts. Während routinemäßige Kontrollen des Blutbildes sowie der Nieren- und Leberwerte unter Psychopharmakatherapie bereits lange Einzug in den klinischen Alltag gehalten haben [9], wird in der laborchemischen Überwachung auf psychopharmakaninduzierte Veränderungen des Lipidstoffwechsels noch wenig Augenmerk gelegt. Deswegen wäre es wünschenswert, eine regelmäßige Kontrolle der Blutfettwerte unter einer Therapie mit Mirtazapin durchzuführen. Dadurch könnten Dyslipidämien frühzeitig erkannt und einer entsprechenden Therapie zugeführt werden. Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren sollte eventuell auch ein Präparatwechsel in Erwägung gezogen werden. Auch sollte bei depressiven Erkrankungen bereits vor Beginn einer antidepressiven Therapie eine Risikobewertung hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils bei jedem Patienten durchgeführt werden. Bei bereits vorbestehenden entsprechenden Risikofaktoren sollte von einer Behandlung mit Mirtazapin möglicherweise besser abgesehen werden [42].

4.2. Limitationen der Studie

Obwohl versucht wurde, durch eine standardisierte Lebensführung exogene Einflussgrößen möglichst gering zu halten, gibt es dennoch einige Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden sollten.

Die Einnahme des Studienmedikaments wurde auf 7 Tage beschränkt, wodurch die vorliegende Studie nur kurzzeitige metabolische Effekte erfasst. Die längerfristigen Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel, Gewichtsverlauf und damit auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sind deswegen anhand unserer Ergebnisse schwer abzuschätzen. Gerade in Anbetracht des kardiovaskulären und metabolischen Komorbiditätsspektrums depressiver Störungen [49, 55, 95] könnte jedoch eine pharmakologisch aggravierte Lipidstoffwechselstörung von grundlegender Bedeutung für die Prognose der Patienten sein. Deswegen wären weitere Studien zum längerfristigen Verlauf der Blutfettwerte unter Mirtazapintherapie von Interesse.

Ein weiteres Problem in Bezug auf die Aussagekraft der Studie ist auch die geringe Fallzahl von 12 Probanden. Da es sich um eine sehr homogene Gruppe in Bezug auf Alter, Geschlecht und Lebensweise handelt, stellt sich auch die Frage, inwiefern die Gruppe eine repräsentative Stichprobe darstellt und inwieweit die Ergebnisse dieser Studie auf die Grundgesamtheit verallgemeinert werden können. Darüber hinaus wurde die Studie ohne Kontrollgruppe angelegt.

Auch wurde der Einfluss von Mirtazapin nur auf den Stoffwechsel gesunder Probanden untersucht. Da depressive Erkrankungen häufig mit einer endokrinen und metabolischen Dysregulation einhergehen [20], lassen unsere, an gesunden Probanden gemessenen Ergebnisse, nur teilweise Rückschlüsse auf Stoffwechselveränderungen in depressiven Patienten zu.

Der Wilcoxon-Test zum Vergleich der Blutfettwerte zwischen P und B wurde nur mit 7 vollständigen Wertepaaren durchgeführt, da leider vom Pre-Baseline Messpunkt nur 7 Werte vorlagen.

Bei der Interpretation des Gewichtsverlaufs sollte bedacht werden, dass beim Vergleich zwischen den Zeitpunkten P und B nur 8 vollständige Wertepaare vorlagen, beim Vergleich

zwischen B und D7 beschränkte sich der Vergleich auf 10 vollständige Wertepaare da zwei Probanden zum Zeitpunkt B nicht nüchtern waren. Um die Power und damit Aussagekraft zu erhöhen, wurde deswegen für die Berechnung des Gewichtsverlaufs der Tag vor B, bezeichnet als (B-1) herangezogen. An diesem Tag lag der vollständige Datensatz vor und es war aufgrund der hochstandardisierten Bedingungen und dem sehr geringen Zeitabstand von nur 24 h nicht von einem Gewichtsunterschied zwischen B und (B-1) auszugehen.

Die Messung der Lipoproteine im Rahmen unserer Studie erfolgte in 2 verschiedenen Laboratorien mit unterschiedlichen Methoden. Hierbei zeigten alle hausintern verarbeiteten Proben eine gleichläufige Veränderung zu den Werten der hausern analysierten Proben. Im hausinternen Labor des Max-Planck-Institutes erfolgte die quantitative Bestimmung der Blutlipide (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride) mit einem enzymatischen in-vitro-Farbstest mit dem Gerät Roche Hitachi 912[®] (Hersteller Hitachi, vertrieben über die Firma Roche). Zu den Zeitpunkten B, D1 und D7 wurden die Proben für zusätzliche Untersuchungen an ein externes Labor versendet ([®] MVZ, Labor Dr. Tiller und Kollegen, Bayerstraße 53, 80335 München). Hierbei wurde zusätzlich zum Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, und den Triglyzeriden auch das VLDL-Cholesterin, sowie die Quotienten aus Cholesterin/HDL und LDL/HDL bestimmt. Mittels Lipidelektrophorese auf Agarosegel/isoelektrischer Fokussierung wurde mit dem Gerät Hydrasys[®] der Firma Sebia über die Auswerteeinheit Hyrys von Sebia der prozentuelle Anteil von LDL, HDL und VLDL ermittelt.

5. Zusammenfassung

Obwohl Antidepressiva heute insgesamt zu den am häufigsten verordneten Medikamenten gehören, ist ihr Einfluss auf metabolische Parameter wie das Lipoproteinprofil, den Appetit und das Gewicht noch weitgehend unklar. In mehreren Studien wurde die Einnahme bestimmter Antidepressiva wie Mirtazapin mit der Entwicklung einer Dyslipidämie sowie einer Appetit- und Gewichtszunahme in Verbindung gebracht [68]. Fettstoffwechselstörungen und Adipositas wiederum stellen wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung von Herz-Kreislauf- Erkrankungen dar [88] und epidemiologische Studien zeigen, dass kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Ursache für vorzeitige Mortalität bei affektiven Störungen sind [3, 81]. Gerade in Anbetracht des kardiovaskulären und metabolischen Komorbiditätsspektrums depressiver Erkrankungen könnte deswegen eine pharmakologisch aggravierte Lipidstoffwechselstörung von grundlegender Bedeutung für die kardiovaskuläre Prognose des Patienten sein.

In der vorliegenden Studie wurde als primärer Endpunkt überprüft, ob sich bei gesunden, kaukasischen, männlichen Probanden im Alter zwischen 20 und 25 Jahren unter einer höchst standardisierten Ernährung und Lebensführung unter einer 7-tägigen Einnahme von 30 mg/d Mirtazapin systematische Veränderungen des Lipoproteinprofils ergeben. In Zusammenschau mit Veränderungen des Gewichts, der Waist to Hip Ratio sowie des Appetits sollte die Studie weiterhin Aufschluss darüber bringen, ob Veränderungen des Lipoproteinprofils ausschließlich durch eine Gewichtszunahme entstehen oder primär von Gewicht, Ernährung und Lebensführung unabhängig sind. Ein gewichtsunabhängiger Effekt von Mirtazapin auf den Lipidstoffwechsel wurde bisher nicht beschrieben.

Das Gesamtcholesterin zeigte nach einer 7-tägigen Einnahme von Mirtazapin eine statistisch signifikante mittlere prozentuelle Verminderung von $-7.9 \pm 6.8 \%$ ($p=0.005$), das LDL-Cholesterin verminderte sich um statistisch signifikante $-9.4 \pm 7.8 \%$ ($p=0.008$) und das HDL-Cholesterin sank im Mittel um einen ebenfalls statistisch signifikanten Wert von $-8.9 \pm 7.0 \%$ ($p=0.004$). Die Triglyzeride zeigten einen statistisch signifikanten mittleren prozentuellen Anstieg von $+9.2 \pm 14.5 \%$ ($p=0.044$). Das VLDL-Cholesterin sowie die Quotienten aus Gesamtcholesterin/HDL und LDL/HDL veränderten sich nicht statistisch signifikant. Die Einzelverläufe der Lipidwerte zeigten in unserer Studienpopulation einen insgesamt sehr homogenen Verlauf. Hinsichtlich der akuten metabolischen Effekte im Zeitraum von 12 Stunden zeigten sich durch das semiquantitative Verfahren der Lipidelektrophorese bereits nach der einmaligen Einnahme von Mirtazapin statistisch signifikante Veränderungen des

Lipoproteinprofils. Der prozentuale Anteil des LDL nahm um $+2.4 \pm 3.7$ % zu ($p=0.034$), der prozentuale Anteil des HDL nahm um -5.0 ± 4.6 % ab ($p=0.008$). Der prozentuale Anteil sowie der absolute Wert des VLDL zeigten eine nicht signifikante steigende Tendenz. Der Quotient aus Cholesterin/HDL nahm um statistisch signifikante $+5.4 \pm 5.0$ % zu ($p=0.010$), der Quotient aus LDL/HDL erhöhte sich ebenfalls um $+8.0 \pm 8.0$ % ($p=0.012$). Unter Beibehaltung der standardisierten Diät der Vorbereitungsphase kam es durch die 7-tägige Einnahme von 30mg/d Mirtazapin zu einer statistisch signifikanten Abnahme des Körpergewichts um -0.8 ± 0.5 % ($p=0.002$). Die Waist to Hip Ratio nahm um $+0.9 \pm 5.4$ % zu, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0.002$). Hinsichtlich des subjektiven Hungergefühls zeigte sich auf einer Skala von 0-100 ein statistisch höchst signifikanter Anstieg von $+44.2 \pm 48.7$ % ($p=0.010$) als akute Reaktion auf die Einnahme des Studienpräparats von B bis D1. Am 3. Tag erreichte das Appetitempfinden ein Maximum ($p=0.005$), ebenso waren der Appetit auf süße ($p=0.021$) sowie auf fettige ($p=0.019$) Speisen am Tag 3 gegenüber dem Baselinewert statistisch signifikant erhöht.

Mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnte erstmals ein gewichtsunabhängiger Effekt von Mirtazapin auf den Lipidmetabolismus aufgezeigt werden. Hierbei könnte die mirtazapininduzierte Aktivierung von SREBP Transkriptionsfaktoren, die die Cholesterin- und Fettsäurebiosynthese kontrollieren, eine Rolle spielen [93, 94]. Bis dato wurde davon ausgegangen, dass erst der mirtazapininduzierte Appetitanstieg mit konsekutiver Gewichtszunahme Störungen des Fettstoffwechsels hervorruft [78].

Aus gegebenem Grund sollte während einer Therapie mit Mirtazapin eine kontinuierliche Überwachung des Lipidstoffwechsels, des Gewichts und des Appetits in die klinische Routine aufgenommen werden. Bei bereits vorliegendem metabolischen Syndrom sowie dessen Einzelkomponenten sollte von einer Therapie mit Medikamenten wie Mirtazapin, die sich nachteilig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirken könnten, möglicherweise besser abgesehen werden [42].

Während die Depression einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität darstellt [105], ist der Einfluss psychopharmakainduzierter Lipidstoffwechselstörungen durch Antidepressiva auf die kardiovaskuläre Prognose noch weniger gut geklärt. Um die pharmakologische Behandlung depressiver Erkrankungen zu optimieren, wären deshalb weitere Studien zum Einfluss von Antidepressiva auf den Lipidstoffwechsel wünschenswert. Insbesondere Langzeitstudien zum Verlauf metabolischer Parameter unter Psychopharmakotherapie sind für eine effektive Einschätzung des kardiovaskulären Risikos von Antidepressiva von essentieller Bedeutung. Durch ein besseres

Verständnis der Wirkmechanismen von Mirtazapin könnten die Ergebnisse dieser Studie klinische Auswirkungen auf Psychoedukation und Ernährungsberatung von Patienten haben. Ferner soll durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie eine Sensibilisierung für die Auswirkungen einer Therapie mit Mirtazapin auf den Lipidstoffwechsel erfolgen. Durch eine gezielte Untersuchung auf das Vorliegen einer Dyslipidämie könnte diese möglicherweise frühzeitig erkannt und ein Präparatwechsel in Erwägung gezogen werden.

6. Tabellenanhang

Lipidwerte	P (n=7) MW±SD	B (n=7) MW±SD	B (n=12) MW±SD	D1 (n=12) MW±SD	D7 (n=12) MW±SD
Gesamt-Cholesterin mg/dl	137.71± 30.451	144.71± 31.978	146.58± 25.091	144.17± 20.766	134.33± 21.090
LDL-Cholesterin mg/dl	79.29± 24.737	84.14± 27.625	85.83± 20.806	84.58± 19.355	77.17± 17.198
HDL-Cholesterin mg/dl	46.43± 3.209	46.93± 5.242	47.54± 5.612	46.96± 4.836	43.25± 5.461
Triglyzeride mg/dl	74.29± 37.030	69.14± 24.058	64.00± 19.320	64.08± 12.724	68.42± 17.443

Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutfette in mg/dl

Lipidwerte	Mittlere %elle Veränderung P-B (n=7)	p-Wert (Wilcoxon- Test)	Mittlere %elle Veränderung B-D1 (n=12)	p-Wert (Wilcoxon- Test)	Mittlere %elle Veränderung B-D7 (n=12)	p-Wert (Wilcoxon- Test)
Gesamt-Cholesterin	+5.29±7.20	0.090 Z=-1.696	-1.03±6.91	0.247 Z=-1.158	-7.92±6.80	0.005 Z=-2.803
LDL-Cholesterin	+6.36±14.19	0.271 Z=-1.101	-0.79±7.79	0.397 Z=-0.847	-9.39±7.84	0.008 Z=-2.654
HDL-Cholesterin	+0.94±7.09	0.753 Z=-0.314	-1.48±5.88	0.271 Z=-1.102	-8.85±7.02	0.004 Z=-2.904
Triglyzeride	-0.30±29.78	0.612 Z=-0.507	+3.05±12.35	0.624 Z=-0.490	+9.21±14.52	0.044 Z=-2.010

Mittlere prozentuelle Veränderungen der Blutfette

Lipidwerte	B (n=12) MW±SD	D1 (n=12) MW±SD	D7 (n=12) MW±SD
Gesamt-Cholesterin mg/dl	142.58±24.096	144.42±24.363	132.83±21.958
LDL-Cholesterin mg/dl	89.01±19.659	92.80±21.640	84.62±18.507
LDL-Cholesterin %	61.94±6.631	63.49±7.479	63.17±6.967
HDL-Cholesterin mg/dl	47.65±7.190	45.63±5.991	42.39±8.002
HDL-Cholesterin %	34.01±6.736	32.36±7.025	32.47±7.353
VLDL-Cholesterin mg/dl	5.93±3.556	5.98±3.169	5.83±2.426
VLDL-Cholesterin %	4.05±1.871	4.15±1.900	4.36±1.536
Triglyzeride mg/dl	66.00±19.748	66.75±17.587	66.42±16.833
Chol/HDL-Quotient	3.025±0.4815	3.188±0.5056	3.196±0.5796
LDL/HDL-Quotient	1.901±0.4519	2.056±0.4797	2.070±0.5584

Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutfette in mg/dl und in % (Lipidelektrophorese) der im externen Tiller Labor prozessierten Proben

Lipidwerte	Mittlere %elle Veränderung B-D1	p-Wert (Wilcoxon-Test)	Mittlere %elle Veränderung B-D7	p-Wert (Wilcoxon-Test)
Gesamt-Cholesterin mg/dl	+1.47±7.33	0.583 Z=-0.550	-6.40±8.92	0.034 Z=-2.120
LDL-Cholesterin mg/dl	+3.91±8.55	0.071 Z=-1.804	-4.63±8.91	0.099 Z=-1.647
LDL-Cholesterin %	+2.38±3.69	0.034 Z=-2.118	+2.13±5.95	0.388 Z=-0.863
HDL-Cholesterin mg/dl	-3.55±8.60	0.099 Z=-1.649	-10.33±14.67	0.028 Z=-2.197
HDL-Cholesterin %	-4.95±4.55	0.008 Z=-2.667	-4.50±9.89	0.158 Z=-1.413
VLDL-Cholesterin mg/dl	+7.67±33.84	0.724 Z=-0.353	+10.55±37.27	0.724 Z=-0.353
VLDL-Cholesterin %	+6.67±35.45	0.875 Z=-1.157	+18.25±43.01	0.367 Z=-0.902
Triglyzeride mg/dl	+3.46±16.01	0.723 Z=-0.354	+3.18±16.80	0.456 Z=-0.746
Chol/HDL-Quotient	+5.40±5.00	0.010 Z=-2.590	+5.76±11.37	0.223 Z=-1.218
LDL/HDL-Quotient	+8.03±7.98	0.012 Z=-2.511	+9.28±17.78	0.224 Z=-1.217

Mittlere prozentuelle Veränderungen der Blutfette der im externen Tiller Labor prozessierten Proben

	S2 (n=12) MW±SD	B-1 (n=12) MW±SD	D7 (n=12) MW±SD
Gewicht kg	75.93±6.776	74.40±5.878	73.80±5.784
BMI	23.24±1.562	22.79±1.584	22.61±1.586
Waist to Hip Ratio	0.89±0.049	0.891±0.0439	0.906±0.239

Mittelwerte und Standardabweichungen des Körpergewichts in kg, des BMI und der Waist to Hip Ratio

	Mittlere %elle Veränderung S2-(B-1)	p-Wert (Wilcoxon-Test)	Mittlere %elle Veränderung (B-1)-D7	p-Wert (Wilcoxon-Test)
Gewicht kg	-1.91±2.026	0.010 Z=-2.592	-0.80±0.47	0.002 Z=-3.083
BMI	-1.91±2.026	0.012 Z=-2.510	-0.80±0.47	0.002 Z=-3.059
Waist to Hip Ratio	+1.64±7.388	0.530 Z=-0.628	+0.92±5.36	0.814 Z=-0.235

Mittlere prozentuelle Veränderungen des Körpergewichts, BMI und der Waist to Hip Ratio

	B (n=12) MW±SD	D1 (n=12) MW±SD	D3 (n=12) MW±SD	D7 (n=12) MW±SD
Appetit	35.50±17.774	47.50±19.152	60.92±20.452	46.25±19.326
Appetit auf fettige Speisen	21.17±20.099	22.83±24.132	37.25±26.874	23.92±24.597
Appetit auf süße Speisen	43.33±23.639	50.17±27.031	64.92±27.318	48.92±31.309
Appetit auf salzige Speisen	34.08±22.637	40.83±24.011	50.08±29.315	31.67±22.984

Mittelwerte und Standardabweichungen des Appetitempfindens auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 100

	Mittlere %elle Veränderung B-D1	p-Wert (Wilcoxon- Test)	Mittlere %elle Veränderung B-D3	p-Wert (Wilcoxon- Test)	Mittlere %elle Veränderung B-D7	p-Wert (Wilcoxon- Test)
Appetit	+44.16±48.71	0.010 Z=-2.580	+109.87±118.74	0.005 Z=-2.825	+51.18±83.02	0.059 Z=-1.886
Appetit auf fettige Speisen	+28.81±79.61	0.247 Z=-1.158	+152.66±245.37	0.021 Z=-2.314	+81.29±184.54	0.541 Z=-0.612
Appetit auf süße Speisen	+50.44±112.89	0.195 Z=-1.296	+86.49±112.02	0.019 Z=-2.355	+29.68±78.80	0.289 Z=-1.059
Appetit auf salzige Speisen	+60.73±123.29	0.182 Z=-1.335	+130.58±226.43	0.169 Z=-1.374	+20.41±78.14	0.724 Z=-0.353

Mittlere prozentuelle Veränderungen des Appetitempfindens auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 100

	Korrelationskoeffizient (nach Pearson)	p-Wert
Triglyzeride D7 & Appetit D3	0.360	0.250
Gesamtcholesterin D7 & Appetit D3	0.069	0.831
HDL D7 & Appetit D3	-0.178	0.579
LDL D7 & Appetit D3	0.140	0.664
Triglyzeride D7 & Appetit süß D3	0.377	0.227
Gesamtcholesterin D7 & Appetit süß D3	-0.045	0.890
HDL D7 & Appetit süß D3	-0.289	0.363
LDL D7 & Appetit süß D3	-0.056	0.863
Triglyzeride D7 & Appetit fettig D3	-0.141	0.662
Gesamtcholesterin D7 & Appetit fettig D3	0.088	0.785
HDL D7 & Appetit fettig D3	0.025	0.938
LDL D7 & Appetit fettig D3	0.064	0.844
Triglyzeride D7 & Gewicht E	-0.238	0.457
Gesamtcholesterin D7 & Gewicht E	-0.275	0.387
HDL D7 & Gewicht E	0.056	0.862
LDL D7 & Gewicht E	-0.238	0.455

Korrelationskoeffizienten

	Korrelationskoeffizient (nach Pearson)	p-Wert
Triglyzeridveränderungen von B-D7 & BMI-Veränderungen von (B-1)-D7	0.364	0.245
Gesamtcholesterinveränderungen von B-D7 & BMI-Veränderungen von (B-1)-D7	0.328	0.297
Triglyzeridveränderungen von B-D7 & Waist to Hip Ratio Veränderungen von (B-1)-D7	-0.103	0.751
Triglyzeridveränderungen von B-D7 & Appetitveränderungen von B-D3	0.332	0.291
Triglyzeridveränderungen von B-D7 & Veränderungen des Appetits auf Fettiges von B-D3	-0.238	0.457
Triglyzeridveränderungen von B-D7 & Veränderungen des Appetits auf Süßes von B-D3	0.169	0.600

Korrelationskoeffizienten der Differenzen

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1. Abbildungen

Abb. 1	Operationalisierte Diagnosestellung einer depressiven Episode nach ICD-10	Seite 9
Abb. 2	Schematisierte Regelkreise der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	Seite 13
Abb. 3	Behandlungsphasen der Depression	Seite 14
Abb. 4	Zeitliche Entwicklung der Antidepressiva	Seite 18
Abb. 5	Chemische Struktur von Imipramin	Seite 19
Abb. 6	Chemische Struktur von Maprotilin	Seite 19
Abb. 7	Chemische Struktur von Mianserin	Seite 19
Abb. 8	Chemische Struktur von Mirtazapin im Vergleich zu Mianserin	Seite 20
Abb. 9	Einflussfaktoren auf das Körpergewicht bei psychiatrischen Erkrankungen	Seite 23
Abb. 10	Schematische Darstellung des Studienablaufs	Seite 33
Abb. 11	Gesamtcholesterin in mg/dl	Seite 45
Abb. 12	Einzelverläufe des Gesamtcholesterins in mg/dl	Seite 45
Abb. 13	LDL-Cholesterin in mg/dl	Seite 47
Abb. 14	Einzelverläufe des LDL-Cholesterins in mg/dl	Seite 47
Abb. 15	HDL-Cholesterin in mg/dl	Seite 49
Abb. 16	Einzelverläufe des HDL-Cholesterins in mg/dl	Seite 49
Abb. 17	Triglyzeride in mg/dl	Seite 51
Abb. 18	Einzelverläufe der Triglyzeride in mg/dl	Seite 51
Abb. 19	LDL-Cholesterin in %	Seite 52
Abb. 20	HDL-Cholesterin in %	Seite 53
Abb. 21	Cholesterin/HDL Quotient	Seite 54
Abb. 22	LDL/HDL Quotient	Seite 54
Abb. 23	Körpergewicht in kg	Seite 56
Abb. 24	Appetitempfinden auf einer VAS von 0-100	Seite 58
Abb. 25	Einzelverläufe des Appetits auf einer VAS von 0-100	Seite 58

Abb. 26	Appetit auf fettige Speisen auf einer VAS von 0-100	Seite 60
Abb. 27	Einzelverläufe des Appetits auf fettige Speisen auf einer VAS von 0-100	Seite 60
Abb. 28	Appetit auf süße Speisen auf einer VAS von 0-100	Seite 62
Abb. 29	Einzelverläufe des Appetits auf süße Speisen auf einer VAS von 0-100	Seite 62

7.2. Tabellen

Tab. 1	Komponenten des metabolischen Syndroms	Seite 28
Tab. 2	Referenzwerte der Serum-Lipide	Seite 30
Tab. 3	Exemplarischer Ernährungsplan	Seite 34
Tab. 4	Demographische Basisdaten der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt S2	Seite 36
Tab. 5	Auswahlverfahren der Studienteilnehmer	Seite 36
Tab. 6	Variationskoeffizienten der verwendeten Methoden des MPI-Labors	Seite 38
Tab. 7	Variationskoeffizienten der verwendeten Methoden des Tiller-Labors	Seite 39

8. Literaturverzeichnis

1. Anderson, R.J., et al., The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2001. 24(6): S. 1069-1078.
2. Andlin-Sobocki, P. and H.U. Wittchen, Cost of affective disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, 2005. 12 Suppl 1: S. 34-38.
3. Angst, F., et al., Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *Journal of Affective Disorders*, 2002. 68(2-3): S. 167-181.
4. Arner, P., Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005. 19(4): S. 471-482.
5. Baghai, T.C., Polymorphismen des Angiotensin-Converting-Enzym-Gens beeinflussen depressive Störungen und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 2009. 10(4): S. 24-33.
6. Benkert, O., Antidepressiva, in *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*, O. Benkert, Hippus, H., Editor 2009, Springer Berlin Heidelberg. S. 1-122.
7. Benkert, O., Psychopharmaka im Alter und bei internistischen Erkrankungen, in *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*, O. Benkert, Hippus, H., Editor 2009, Springer Berlin Heidelberg. S. 609-637.
8. Biddinger, S.B., et al., Effects of diet and genetic background on sterol regulatory element-binding protein-1c, stearoyl-CoA desaturase 1, and the development of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2005. 54(5): S. 1314-1323.
9. Bondy, B., Schwarz, M.J., Laborchemische Diagnostik und therapeutisches Drugmonitoring, in *Psychiatrie und Psychotherapie*, G.L. H.-J. Möller, H.-P. Kapfhammer, Editor 2009, Springer Medizin Verlag Heidelberg. S. 512-528.
10. Brunner, J., et al., High cholesterol, triglycerides, and body-mass index in suicide attempters. *Arch Suicide Res*, 2006. 10(1): S. 1-9.
11. Carney, R.M., et al., Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*, 2001. 104(17): S. 2024-2028.
12. Casey, D.E., et al., Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 2004. 65 Suppl 7: S. 4-18; quiz 19-20.
13. Croom, K.F., C.M. Perry, and G.L. Plosker, Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drugs*, 2009. 23(5): S. 427-452.

14. Danileviciute, V. and A. Sveikata, [Present-day approach to pharmacological and clinical aspects of novel antidepressants]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2002. 38(12): S. 1147-1156.
15. Danileviciute, V., et al., Efficacy, tolerability, and preference of mirtazapine orally disintegrating tablets in depressed patients: a 17-week naturalistic study in Lithuania. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2009. 45(10): S. 778-784.
16. Dao, T.K., et al., Autonomic cardiovascular dysregulation as a potential mechanism underlying depression and coronary artery bypass grafting surgery outcomes. *Journal Of Cardiothoracic Surgery*, 2010. 5: S. 36.
17. de Boer, T., The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *International Clinical Psychopharmacology*, 1995. 10 Suppl 4: S. 19-23.
18. Deisenhammer, E.A., et al., No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry Res*, 2004. 121(3): S. 253-261.
19. Delini-Stula, A., Entdeckung der trizyklischen Antidepressiva. Serendipität oder die Faszination von "Zufällen". *Pharmazie in unserer Zeit*, 2008. 37(3): S. 194-197.
20. Deuschle, M., Schweiger, U., Klinik und Therapie, in *Psychische Erkrankungen*, M. Berger, Editor 2006. S. 1-29.
21. Drieling, T., et al., [Psychotropic drug-induced change of weight: a review]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 2007. 75(2): S. 65-80.
22. Duman, R.S., G.R. Heninger, and E.J. Nestler, A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1997. 54(7): S. 597-606.
23. Evans, D.L., et al., Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*, 2005. 58(3): S. 175-189.
24. Fava, M., Weight gain and antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000. 61 Suppl 11: S. 37-41.
25. Fisfalen, M.E. and R.C. Hsiung, Glucose dysregulation and mirtazapine-induced weight gain. *American Journal of Psychiatry*, 2003. 160(4): S. 797.
26. Fontaine, K.R., et al., Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res*, 2001. 101(3): S. 277-288.
27. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz, Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 2002. 287(3): S. 356-359.
28. Fritze, J., Psychopharmakaverordnungen: Ergebnisse und Kommentare zum Arzneiverordnungsreport 2005. *Der Nervenarzt*, 2007. 11: S. 1332-1339.

29. Frodl, T., et al., Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 2002. 159(7): S. 1112-1118.
30. Gans, R.O., The metabolic syndrome, depression, and cardiovascular disease: interrelated conditions that share pathophysiologic mechanisms. *Med Clin North Am*, 2006. 90(4): S. 573-591.
31. Gartlehner, G., et al., Comparative risk for harms of second-generation antidepressants : a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety*, 2008. 31(10): S. 851-865.
32. Geddes, J.R., et al., Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*, 2003. 361(9358): S. 653-661.
33. Gilmer, M.L., M.J. Owens, and C.B. Nemeroff, Inhibition of norepinephrine uptake in patients with major depression treated with paroxetine. *American Journal of Psychiatry*, 2002. 159(10): S. 1702-1710.
34. Golden, S.H., et al., Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*, 2004. 27(2): S. 429-435.
35. Gupta, R.K., J.W. Tiller, and G.D. Burrows, Dual action antidepressants and some important considerations. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2003. 37(2): S. 190-195.
36. Harris, E.C. and B. Barraclough, Excess mortality of mental disorder. *British Journal of Psychiatry*, 1998. 173: S. 11-53.
37. Hasler, G., et al., Depressive symptoms during childhood and adult obesity: the Zurich Cohort Study. *Mol Psychiatry*, 2005. 10(9): S. 842-850.
38. Himmerich, H., et al., Changes in weight and glucose tolerance during treatment with mirtazapine. *Diabetes Care*, 2006. 29(1): S. 170.
39. Himmerich, H., et al., Early prediction of changes in weight during six weeks of treatment with antidepressants. *J Psychiatr Res*, 2004. 38(5): S. 485-489.
40. Himmerich, H., A. Schuld, and T. Pollmacher, Weight gain during treatment with antipsychotics: clinical relevance, pathophysiology, and therapeutical strategies. *Psychiatr Prax*, 2004. 31 Suppl 2: S. 233-237.
41. Holm, K.J. and A. Markham, Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs*, 1999. 57(4): S. 607-631.
42. Holsboer-Trachsler, E. and F. Holsboer, Antidepressiva, in *Handbuch der Psychopharmakotherapie*, F. Holsboer, G. Gründer, and O. Benkert, Editors. 2008, Springer Berlin Heidelberg. S. 515-553.
43. Holsboer, F. 2010; Available from: http://www.holsboer.de/PDF/Vortrag_Senat.pdf.

44. Holsboer, F., The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 2000. 23(5): S. 477-501.
45. Hummel, J., et al., Serum lipoproteins improve after successful pharmacologic antidepressant treatment: a randomized open-label prospective trial. *J Clin Psychiatry*, 2011.
46. Ising, M., et al., Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? *Biol Psychiatry*, 2007. 62(1): S. 47-54.
47. Jacobi, F., et al., Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*, 2004. 34(4): S. 597-611.
48. Juruena, M.F., et al., Molecular mechanisms of glucocorticoid receptor sensitivity and relevance to affective disorders. *Acta Neuropsychiatrica*, 2003. 15(6): S. 354-367.
49. Kahl, K.G., et al., Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. *Psychosomatic Medicine*, 2005. 67(3): S. 407-412.
50. Kapfhammer, H.-P., Depressive und Angststörungen bei somatischen Krankheiten, in *Psychiatrie und Psychotherapie*, G.L. H.-J. Möller, H.-P. Kapfhammer, Editor 2009, Springer Medizin Verlag Heidelberg. S. 500-564.
51. Kasper, S., Mirtazapin: Stellenwert in der Depressionsbehandlung. *CliniCum*, 2004. 4: S. 1-11.
52. Kasper, S., Möller H.-J., Psychopharmakologie - Klinisch-empirische Grundlagen, in *Psychiatrie und Psychotherapie*, G.L. H.-J. Möller, H.-P. Kapfhammer, Editor 2008, Springer Berlin Heidelberg. S. 628-663.
53. Kazes, M., et al., Eating behaviour and depression before and after antidepressant treatment: a prospective, naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, 1994. 30(3): S. 193-207.
54. Khan, F.M., B. Kulaksizoglu, and M. Cilingiroglu, Depression and coronary heart disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 2010. 12(2): S. 105-109.
55. Kloiber, S., et al., Variations in tryptophan hydroxylase 2 linked to decreased serotonergic activity are associated with elevated risk for metabolic syndrome in depression. *Mol Psychiatry*, 2010. 15(7): S. 736-747.
56. Kopf, D., et al., Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2004. 24(5): S. 527-531.
57. Koponen, H., et al., Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study. *J Clin Psychiatry*, 2008. 69(2): S. 178-182.

58. Kraus, T., et al., Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry*, 2002. 35(6): S. 220-225.
59. Kupfer, D.J., P.A. Coble, and D. Rubinstein, Changes in weight during treatment for depression. *Psychosomatic Medicine*, 1979. 41(7): S. 535-544.
60. Laimer, M., et al., Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006. 67(3): S. 421-424.
61. Laux, G., Affektive Störungen: Einleitung und Übersicht, in *Psychiatrie und Psychotherapie*, G.L. H.-J. Möller, H.-P. Kapfhammer, Editor 2009, Springer Medizin Verlag Heidelberg. S. 392-397.
62. Laux, G., Depressive Störungen, in *Psychiatrie und Psychotherapie*, H.-J. Möller, G. Laux, and H.-P. Kapfhammer, Editors. 2008, Springer Berlin Heidelberg. S. 1401-1472.
63. Le Melledo, J.M., et al., The effects of newer antidepressants on low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Clin Psychiatry*, 2004. 65(7): S. 1017-1018; author reply 1018.
64. Lie, D.C., et al., Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature*, 2005. 437(7063): S. 1370-1375.
65. Lohse, M.J., A. Lorenzen, and B. Müller-Oerlinghausen, Psychopharmaka, in *Arzneiverordnungs-Report 2007*, U. Schwabe and D. Paffrath, Editors. 2008, Springer Berlin Heidelberg. S. 775-819.
66. Masand, P.S. and S. Gupta, Long-term side effects of newer-generation antidepressants: SSRIS, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine. *Annals of Clinical Psychiatry*, 2002. 14(3): S. 175-182.
67. McCaffery, J.M., et al., Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: a review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin. *Psychosomatic Medicine*, 2006. 68(2): S. 187-200.
68. McIntyre, R.S., et al., The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications. *CNS Drugs*, 2010. 24(9): S. 741-753.
69. McIntyre, R.S., et al., The effect of antidepressants on lipid homeostasis: a cardiac safety concern? *Expert Opinion on Drug Safety*, 2006. 5(4): S. 523-537.
70. Mokdad, A.H., et al., Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*, 2003. 289(1): S. 76-79.
71. Montgomery, S.A., Safety of mirtazapine: a review. *International Clinical Psychopharmacology*, 1995. 10 Suppl 4: S. 37-45.

72. Montgomery, S.A., P.E. Reimnitz, and M. Zivkov, Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*, 1998. 13(2): S. 63-73.
73. Müller, W.E., Wirkungsmechanismen der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva. Adaptive Veränderung und Neuordnung von Transmittersystemen. *Pharmazie in unserer Zeit*, 2008. 37(3): S. 198-204.
74. Müller, W.E., Eckert, A., Psychopharmakotherapie - Pharmakologische Grundlagen, in *Psychiatrie und Psychotherapie*, G.L. H.-J. Möller, H.-P. Kapfhammer, Editor 2008, Springer Berlin Heidelberg. S. 584-621.
75. Murray, C.J. and A.D. Lopez, Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997. 349(9063): S. 1436-1442.
76. Nabi, H., et al., Does depression predict coronary heart disease and cerebrovascular disease equally well? The Health and Social Support Prospective Cohort Study. *International Journal of Epidemiology*, 2010. 39(4): S. 1016-1024.
77. Ness-Abramof, R. and C.M. Apovian, Drug-induced weight gain. *Drugs of Today*, 2005. 41(8): S. 547-555.
78. Nicholas, L.M., et al., The effects of mirtazapine on plasma lipid profiles in healthy subjects. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003. 64(8): S. 883-889.
79. Nutt, D.J., Tolerability and safety aspects of mirtazapine. *Human Psychopharmacology*, 2002. 17 Suppl 1: S. S37-41.
80. Onyike, C.U., et al., Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*, 2003. 158(12): S. 1139-1147.
81. Osby, U., et al., Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*, 2001. 58(9): S. 844-850.
82. Papakostas, G.I., C.H. Homberger, and M. Fava, A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 2008. 22(8): S. 843-848.
83. Papakostas, G.I., et al., Cholesterol in mood and anxiety disorders: review of the literature and new hypotheses. *European Neuropsychopharmacology*, 2004. 14(2): S. 135-142.
84. Partonen, T., et al., Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *British Journal of Psychiatry*, 1999. 175: S. 259-262.
85. Paykel, E.S., T. Brugha, and T. Fryers, Size and burden of depressive disorders in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 2005. 15(4): S. 411-423.

86. Paykel, E.S., P.S. Mueller, and P.M. De la Vergne, Amitriptyline, weight gain and carbohydrate craving: a side effect. *British Journal of Psychiatry*, 1973. 123(576): S. 501-507.
87. Perona, M.T., et al., Animal models of depression in dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter knockout mice: prominent effects of dopamine transporter deletions. *Behav Pharmacol*, 2008. 19(5-6): S. 566-574.
88. Piper, W., Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten, in *Innere Medizin*, W. Piper, Editor 2007, Springer Medizin Verlag Heidelberg. S. 436-500.
89. Piper, W., Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems, in *Innere Medizin*, W. Piper, Editor 2007, Springer Medizin Verlag Heidelberg. S. 5-184.
90. Pizzi, C., et al., Autonomic nervous system, inflammation and preclinical carotid atherosclerosis in depressed subjects with coronary risk factors. *Atherosclerosis*, 2010. 212(1): S. 292-298.
91. Puzantian, T., Mirtazapine, an antidepressant. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 1998. 55(1): S. 44-49.
92. Puzantian, T., Mirtazapine, an antidepressant. *Am J Health Syst Pharm*, 1998. 55(1): S. 44-49.
93. Raeder, M.B., et al., Antidepressant drugs activate SREBP and up-regulate cholesterol and fatty acid biosynthesis in human glial cells. *Neurosci Lett*, 2006. 395(3): S. 185-190.
94. Raeder, M.B., et al., SREBP activation by antipsychotic- and antidepressant-drugs in cultured human liver cells: relevance for metabolic side-effects? *Mol Cell Biochem*, 2006. 289(1-2): S. 167-173.
95. Rajagopalan, S., et al., Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Am J Cardiol*, 2001. 88(2): S. 196-198, A197.
96. Riederer, P., Müller, W.E., Eckert, A., Thome, J., Störungen der Neurotransmission und Signaltransduktion als Grundlage psychischer Erkrankungen, in *Psychiatrie und Psychotherapie*, G.L. H.-J. Möller, H.-P. Kapfhammer, Editor 2009, Springer Medizin Verlag Heidelberg. S. 158-183.
97. Roose, S.P., Compliance: the impact of adverse events and tolerability on the physician's treatment decisions. *European Neuropsychopharmacology*, 2003. 13 Suppl 3: S. S85-92.
98. Roose, S.P., Tolerability and patient compliance. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1999. 60 Suppl 17: S. 14-17; discussion 46-18.
99. RoteListe, Fachinformation Remergil SolTab, 2005.
100. Salize, H.J., et al., [Cost of care for depressive disorders in primary and specialized care in Germany]. *Psychiatr Prax*, 2004. 31(3): S. 147-156.

101. Schule, C., et al., The influence of mirtazapine on anterior pituitary hormone secretion in healthy male subjects. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002. 163(1): S. 95-101.
102. Schwartz, M.W., et al., Central nervous system control of food intake. *Nature*, 2000. 404(6778): S. 661-671.
103. Serretti, A. and L. Mandelli, Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2010. 71(10): S. 1259-1272.
104. Sheline, Y.I., et al., Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*, 1999. 19(12): S. 5034-5043.
105. Smoller, J.W., et al., Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative study. *Archives of Internal Medicine*, 2009. 169(22): S. 2128-2139.
106. Sobocki, P., et al., Cost of depression in Europe. *The Journal of Mental Health Policy & Economics*, 2006. 9(2): S. 87-98.
107. Teixeira, P.J. and F.L. Rocha, The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*, 2007. 29(4): S. 330-336.
108. Timmer, C.J., J.E. Paanakker, and M. Vrijmoed-de Vries, Mirtazapine Pharmacokinetics with Two Dosage Regimens and Two Pharmaceutical Formulations. *Pharmaceutical Research*, 1997. 14(1): S. 98-102.
109. Tizzano, J.P., et al., The triple uptake inhibitor (1R,5S)-(+)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0] hexane hydrochloride (DOV 21947) reduces body weight and plasma triglycerides in rodent models of diet-induced obesity. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008. 324(3): S. 1111-1126.
110. Ustun, T.B., et al., Global burden of depressive disorders in the year 2000. *British Journal of Psychiatry*, 2004. 184: S. 386-392.
111. Vanina, Y., et al., Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatric Services*, 2002. 53(7): S. 842-847.
112. Veen, G., et al., Salivary cortisol, serum lipids, and adiposity in patients with depressive and anxiety disorders. *Metabolism*, 2009. 58(6): S. 821-827.
113. Veselinović, T. and H. Himmerich, Antihistaminerge Antipsychotika verursachen Gewichtszunahme. *Der Nervenarzt*, 2010. 81(3): S. 329-334.
114. Watanabe, N., et al., Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 2010. 24(1): S. 35-53.
115. Weber, B., et al., Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000. 108(3): S. 187-190.

116. Wittchen, H.U., Epidemiologie der Depression, in Volkskrankheit Depression? Bestandsaufnahme und Perspektiven, Stoppe, Bramesfeld, Schwartz.
117. Wong, M.L. and J. Licinio, Research and treatment approaches to depression. Nat Rev Neurosci, 2001. 2(5): S. 343-351.
118. Yary, T., et al., Contribution of diet and major depression to incidence of acute myocardial infarction (AMI). Lipids in Health & Disease, 2010. 9: S. 133.
119. Zimmermann, U., et al., Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. J Psychiatr Res, 2003. 37(3): S. 193-220.

9. Danksagungen

Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Florian Holsboer möchte ich sehr herzlich für die Möglichkeit der klinisch-experimentellen Forschung im Rahmen dieser Studie am Max-Planck-Institut für Psychiatrie danken.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ludwig Schaaf gilt mein besonderer Dank für die freundliche Überlassung des Themas und die engagierte Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Stefan Kloiber möchte ich für die exzellente wissenschaftliche Betreuung während meiner Zeit am MPI danken. Des Weiteren möchte ich mich für die konstruktiven Gespräche und die vielen Anregungen zum kritischen und eigenständigen Denken ganz herzlich bedanken.

Herrn Dr. Johannes Hennings gilt mein verbundener Dank für die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Alexander Yassouridis für die freundliche Unterstützung in statistischen Fragen bedanken. Frau Dipl.-Psych. Stephany Fulda möchte ich für ihre Durchsicht aller statistischen Berechnungen danken.

Der größte Dank gebührt jedoch meiner lieben Familie für ihre moralische Unterstützung zu jeder Zeit. Von ganzem Herzen möchte ich mich insbesondere bei meiner Mutter für das Lektorat der vorliegenden Arbeit sowie bei meinem Bruder für seine Unterstützung in computertechnischen Belangen bedanken.

10. Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Katharina Lechner
Geburtsdatum	am 07.03.1987 in Graz/Österreich
Staatsangehörigkeit	Österreich

Schulbildung

09/1993-07/1997	VS 40, Volksschule, Linz
09/1997-07/2005	„Linz International School Auhof“, bilinguales Gymnasium, Linz Abitur (Note 1.2) IB-Diploma (Internationale Reifeprüfung auf Englisch)

„Gap Year“

10/2005-02/2006	Freiwillige soziale Tätigkeit in Costa Rica
03/2006-07/2006	Studium der Betriebswirtschaftslehre an der Johannes Kepler Universität Linz

Berufsausbildung

Studium

10/2006-08/2008	Studium der vorklinischen Medizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München
08/2008	1. Staatsexamen
10/2008-08/2011	Studium der klinischen Medizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München
10/2012	2. Staatsexamen (Note 1.5)

Praktisches Jahr

08/2011-10/2011, PJ Chirurgie	University Hospital of North Staffordshire, University of Keele/UK
10/2011-12/2011, PJ Chirurgie	Chirurgische Klinik Nussbaumstraße, LMU München
12/2011-04/2012, PJ Innere Medizin	Medizinische Klinik Innenstadt, LMU München
04/2012-07/2012, PJ Neurologie	Neurologische Klinik und Poliklinik Großhadern, LMU München

Praktika

09/2009	Abteilung für Neurologie, Max-Planck-Institut für Psychiatrie München
03/2010	Institut für klinische Radiologie Großhadern, LMU München
08/2010	Allgemeinambulanz der Medizinischen Poliklinik, LMU München
09/2010	Abteilung für Neurologie, AKH Linz

Posterpräsentation

07/2011, Institutssymposium des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie München	“Short Term Effects of Mirtazapine on Fasting Plasma Lipoprotein Profiles in Healthy Young Men” Lechner K, Fulda S, Dose T, Heel S, Holsboer F, Lucae S, Schaaf L, Hennings J, Kloiber S
--	---

Sonstige Qualifikationen

Fremdsprachen	Englisch fließend in Wort und Schrift Französisch (6 Jahre) Spanisch (4 Jahre)
Internationale Reifeprüfung (IB-Diploma)	Score 38/45
Sprachzertifikate	Englisch für Mediziner 1 und 2, Advanced Level
Auslandserfahrung	Freiwillige soziale Tätigkeit in Costa Rica PJ-Tertial Chirurgie am University Hospital of North Staffordshire, University of Keele/UK

11. Erklärung zur Urheberschaft

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne die Hilfe Dritter sowie ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe. Die Stellen, die von den benützten Quellen wörtlich oder inhaltlich übernommen wurden, habe ich klar als solche kenntlich gemacht. Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keinem Prüfungsamt vorgelegen.

Ort, Datum: _____

Unterschrift: _____

(Katharina Lechner)